

THESIS

MUNICH

1966

ERFAHRUNGEN BEI DER EINRICHTUNG
EINER KLINISCHEN ARZNEIMITTELPRÜFSTELLE

Bernhard Olbrich

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
P. ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0194

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

ERFAHRUNGEN BEI DER EINRICHTUNG EINER KLINISCHEN
ARZNEIMITTELPRÜFSTELLE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Olbrich
aus Berlin

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. K. STUHLFAUTH
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	5
AUFGABENSTELLUNG	6
ZUR FRAGE DER VERSUCHSPERSONENAUSWAHL	7
DIE PRÜFUNGSPRÄPARATE	13
ÜBERGANG VON DER VORKLINISCHEN ZUR KLINISCHEN PRÜFUNG	16
METHODIK	
A. Prüfungsplanung und ihre Durchführung	
Ziel und Voraussetzungen	17
Anwerbung, Auswahl und Verpflichtungserklärung der Versuchspersonen	18
Prüferstab	22
Versuchskontrollen	22
Kontrollen der Medikation	23
Dosierungsschema	23
Allgemeine Versuchsbedingungen	24
Zeitliche Gliederung der 29 Versuchstage	25
Die Versuchsprogramme für die einzelnen Versuchstage	27
Berichterstattung an die pharmazeutische Herstellerfirma	28
B. Die einzelnen Untersuchungsmethoden	
Anamnese	29
Direkte internistische Untersuchungen	30
Neurologische Untersuchungen	31
Die täglichen Blutdruck-, Puls-, Temperatur- und Muskelkraftmessungen	33
Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong	34
Elektrokardiographische Untersuchungen	36
Laboruntersuchungen	37
Registrierung der subjektiven Erscheinungen und einiger vegetativer Funktionsabläufe	38
Experimentalpsychologische Untersuchungen	41
Sporadische Untersuchungen	46

ERGEBNISSE DER VERTRÄGLICHKEITSUNTERSUCHUNGEN
AN DEN PRÄPARATEN A UND B

Präparat A	47
Präparat B	52

ERFAHRUNGEN BEI DER DURCHFÜHRUNG UND KRITISCHE
BEMERKUNGEN

Zur Anwerbung und Auswahl der Versuchspersonen	54
Zur zeitlichen Koordinierung einiger Untersuchungen	57
Zu den neurologischen Untersuchungen	57
Zur Methode der Körpertemperaturmessung	58
Zu den Blutdruck-, Puls- und Muskelkraftmessungen	58
Zu den Laboruntersuchungen	59
Zur Registrierungsmethode der subjektiven Erscheinungen	60
Zu den experimentalpsychologischen Untersuchungen	60
Zur Registrierung der biotropen Witterungseinflüsse	61

SCHLUSSBETRACHTUNG	62
--------------------	----

ZUSAMMENFASSUNG	64
-----------------	----

LITERATURVERZEICHNIS	66
----------------------	----

EINLEITUNG

Die rasche Entwicklung der pharmazeutischen Forschung hat dazu geführt, daß der größte Teil der heute verordneten Arzneimittel erst im Laufe der letzten 20 bis 25 Jahre auf dem Markt erschienen ist. "Die Hälfte der im Jahre 1960 verordneten Medikamente hätte eine Apotheke 1950 noch nicht liefern können, und im Jahre 1940 wären es nur 25 % gewesen" (KULL 31).

Andererseits haben neben anderen Faktoren eine fortschreitende Verfeinerung der Ausleseverfahren und verschärfte Prüfmethoden in der Arzneimittelforschung dazu geführt, daß trotz ständig steigender finanzieller Aufwendungen von Seiten der Industrie die durchschnittliche Chance für eine synthetisierte Substanz, als Arzneimittel eingeführt zu werden, im Verlauf der letzten 8 bis 10 Jahre (nach BUNGE 9) von 1 : 1200 auf 1 : 3000 abgesunken ist. Für die Entwicklung eines solchen Arzneimittels müßten (nach FRIEBEL 16) 260 Wissenschaftlerarbeitsjahre aufgewendet werden.

Auch der immer umfangreicher werdende Schriftverkehr mit den Behörden läßt den pro Arzneimittel zu leistenden Arbeitsaufwand ständig steigen. Besonders bezeichnend hierfür sind Nachrichten aus USA. Dort erforderte z. B. der Registrierungsantrag für ein einzelnes Arzneimittel bei der zuständigen Gesundheitsbehörde nach Angaben des pharmazeutischen Werkes Elly Lilly & Co. 1950 einen 60 Seiten langen Schriftsatz, während 1963 bereits 8000 Seiten eingereicht wurden (FRIEBEL 16).

Diese steigenden Belastungen für die pharmazeutische Industrie haben trotz ständig zunehmender Aufwendungen für die Forschung nach einem Bericht von P. de Haen in den USA dazu geführt, daß die Zahl der Medikamenteneinführungen 1963 die zweitniedrigste Zahl des letzten Jahrzehntes erreichte. 1964 war ein weiteres Absinken zu verzeichnen (BUNGE 9). Auch in der Bundesrepublik Deutschland ist infolge der immer länger werdenden Prüfungszeiten eine ähnliche Entwicklung zu beobachten.

Diese zeitlich und finanziell sich stets aufwendiger gestaltende Arzneimittelentwicklungsarbeit muß, abgesehen von gelegentlicher Unterstützung durch Universitätsinstitute im Bereich der Grundlagenforschung, von der pharmazeutischen Industrie allein bewältigt werden bis zu dem Stadium, da die Erprobung eines neuen Arzneimittels am Menschen beginnt.

In diesem Prüfungsabschnitt der klinischen Arzneimitteltestung hängt dann die Geschwindigkeit des Entwicklungsfortschrittes von der gedeihlichen Gestaltung der Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischer Industrie und Klinik ab. Für die

Durchführung von Arzneimittelprüfungen geeignete Kliniker müssen sich dabei mit Pharmako-Toxikologen der pharmazeutischen Herstellerfirmen zu einer Arbeitsgruppe zusammenfinden. Die "Koordinierung vieler solcher Teams muß auch dazu führen, daß nicht durch überlange Prüfungszeiten der Nutzen eines neuen Präparates vielen Kranken vorenthalten wird, deren Gesundheit oder Besserung höher zu bewerten ist als ein seltener und darum erst spät zu ermittelnder Schaden" (BOCK 4).

Voraussetzung zur Durchführung solcher Vorschläge ist aber, daß hierfür auch eine genügende Anzahl geeigneter Kliniken zur Verfügung steht. Mit dieser Frage hat sich auch besonders die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin beschäftigt. Von der Voraussetzung ausgehend, daß angesichts der ständig umfangreicher werden - den klinischen Prüfungen deren Durchführung von den Universitätskliniken allein kapazitäts- und kostenmäßig nicht mehr bewältigt werden kann, sah sich der Vorstand dieser Gesellschaft erst kürzlich, und zwar im Juni 1965, dazu veranlaßt, in allgemeinen "Richtlinien für die klinische Arzneimittelprüfung" es als unumgänglich zu bezeichnen, "daß auch die Träger anderer geeigneter Krankenanstalten, derartige Untersuchungen personell und apparativ zu fördern, veranlaßt werden" (STURM et al. 50).

So schien es in Würdigung dieser fortschrittlichen Vorschläge angebracht, gerade für eine klinische Vorprüfung ein modernes gut geleitetes Kreiskrankenhaus - wie im vorliegenden Falle - auszuwählen.

AUFGABENSTELLUNG

Dem Autor wurde die Aufgabe gestellt, im Rahmen der klinischen Vorprüfung die Durchführung einer kurzdauernden Verträglichkeitsprüfung in einem Kreiskrankenhaus mittlerer Größe in der Nähe einer Universitätsstadt für zwei neu einzuführende Arzneimittel zu planen und zu bewirken.

Die aus den Ergebnissen der Tierversuche abzuleitenden Informationen über die pharmakodynamischen Wirkungen wiesen bezüglich der klinischen Anwendung für beide Substanzen auf vorwiegend neurologische Indikationsgebiete hin. Beide Präparate sind bereits seitens der pharmazeutischen Herstellerfirma im Selbstversuch eingenommen worden.

Ziel des jetzt durchzuführenden klinischen Versuches sollte sein, eine erste informative Grundlage für weitere klinische Prüfungen zu schaffen.

ZUR FRAGE DER VERSUCHSPERSONENAUSWAHL

Die Frage nach dem Versuchspersonenkreis wird wegen ihrer grundlegenden Bedeutung für den Gesamtcharakter der Versuchsplanung vorweg behandelt.

Nach den von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin aufgestellten Richtlinien (50) für die klinische Prüfung von Arzneimitteln sollen Verträglichkeitsprüfungen von bestimmten Versuchspräparaten, "deren Heileffekt in einer faßbaren spezifischen Wirkung besteht", wie z. B. blutzuckersenkenden Mitteln, antibakteriellen Substanzen, Cytostatika, Diuretika u. a. an einschlägigen Kranken durchgeführt werden. "Andere Stoffe mit objektiv schwer nachprüfbarer Wirkung, z. B. Sedativa, Hypnotika, Tranquilizer, Analgetika, Spasmolytika und Vasodilatoren, können zur Feststellung von Unverträglichkeitserscheinungen und Nebenwirkungen auch an freiwillig sich zur Verfügung stellenden, gesunden Personen geprüft werden, bevor sie zur Testung am kranken Menschen gelangen". In den genannten Richtlinien wird also näherungsweise festgelegt, daß bei der klinischen Vorprüfung von bestimmten Präparaten einschlägige Kranke verwendet werden sollen, während für die ersten Verträglichkeitsprüfungen von anders klassifizierten Versuchssubstanzen auch gesunde Freiwillige herangezogen werden können.

Auch amerikanische Autoren sprechen von einer wahlweisen Verwendung geeigneter Patienten oder Gesunder zu den ersten Verträglichkeitsprüfungen im Rahmen der pilot study, meist jedoch ohne auf verschiedene Zuständigkeiten dieser beiden Personenkreise bezüglich der zu testenden Substanzen näher einzugehen (KOHLSAEDT 29, LAURENCE 34, MODELL 36, NODINE 41, PFEIFFER 43, ZBINDEN 54, 55). KOPPANYI (30) betrachtet die Verwendung von gesunden Freiwilligen als nützliche Grundlage für spätere Studien an Patienten. Bei einem 1964 in London abgehaltenen Symposium der Association of Medical Advisers in the Pharmaceutical Industry wurden Versuche an gesunden freiwilligen Versuchspersonen im Anschluß an die grundlegenden tierpharmakologischen Experimente regelrecht als erste Stufe der Arzneimittelprüfung am Menschen herausgestellt (58).

Deutsche Autoren sprechen sich ebenfalls in entschiedener Form für eine Vor-testung neuer Pharmaka an freiwilligen Gesunden bzw. im ärztlichen Selbstversuch aus, bevor diese zur Prüfung am Patienten gelangen (BOCK 3, BUNGE 9, GRAUBNER 18, HECHT et al. 22, HEILMEYER 23, KUSCHINSKY 32, WEISS-BECKER 52).

Bei weiterer näherer Untersuchung der Frage, ob freiwillige Gesunde oder Patienten zu den ersten klinischen Verträglichkeitsprüfungen zu bevorzugen sind, ergibt

sich noch folgendes:

Die ersten Selbstversuche werden häufig von der pharmazeutischen Herstellerfirma an Gesunden intern veranlaßt. Bei solchen nur rohen Versuchen herrschen oft weder einheitliche und fest definierte Versuchsbedingungen, noch sind ausreichende systematische Kontrollen dabei realisierbar. So wertvoll diese Versuche als erster ganz grober Anhaltspunkt über die Verträglichkeit für den Hersteller auch sein mögen, so wenig erscheinen sie doch im allgemeinen geeignet, den nachfolgenden klinischen Prüfern als sichere Information zu dienen, so daß die erste klinische Prüfung bei dem Versuch am Menschen als das eigentlich Grundlegende anzusehen ist. Wird sie in Gestalt einer geplanten mit Kontrollen versehenen akuten Verträglichkeitsprüfung an ausgewählten Versuchspersonen durchgeführt, so entspricht sie dem Zweck der hier gestellten Aufgabe. Dabei bietet die Heranziehung geeigneter Gesunder im Vergleich zur Verwendung von Patienten als Versuchspersonen offensichtlich Vorteile, deren wichtigste hier eingehender erörtert werden sollen:

Zunächst bereitet die Auffindung einer genügenden Anzahl versuchsgerechter Patienten besonders in kleineren Krankenanstalten häufig Schwierigkeiten. Denn zur Versuchseignung muß der Patient mehrere Bedingungen erfüllen:

Auch zu einer klinischen Prüfung, bei der die Frage der therapeutischen Wirksamkeit der zu untersuchenden Substanz noch nicht im Vordergrund steht, sondern das Schwergewicht auf der Verträglichkeitsprüfung liegt, sollen aus ethischen und rechtlichen Gründen nur "einschlägige" Kranke, d. h. solche Patienten herangezogen werden, die nach Meinung des prüfenden Arztes für das eingegangene Risiko mit einiger Wahrscheinlichkeit ein therapeutisches Äquivalent erwarten dürfen. Es kommen daher im allgemeinen nur Patienten mit solchen Symptomen in Betracht, die zu dem vermuteten Indikationsgebiet des Prüfungspräparates gehören.

Der hierdurch schon stark begrenzte Versuchspersonenkreis erfährt eine weitere Einengung dadurch, daß genügend intelligente und in ausreichendem Allgemeinzustand befindliche Patienten in Frage kommen, die in der Lage und willens sind, über eventuell auftretende nicht objektiv meßbare Empfindungen verwertbare Auskünfte zu geben. Außerdem müssen die Probanden genügend lange hospitalisiert sein, um die Durchführung wenigstens einer kurzdauernden Prüfung zu ermöglichen. Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren hätten im vorliegenden Fall für die Prüfung der beiden Pharmaka zum Zeitpunkt der Durchführung nur insgesamt zwei annähernd geeignete Patienten zur Verfügung gestanden. Auch bewirken unterschiedliche Krankheitsstadien und Medikationen, vegetative Regulationsstörungen oder zusätzliche, von der Grundkrankheit unabhängige Organschäden und ähnliche gewichtige individuelle Unterschiede divergierende Ausgangslagen und können einen Vergleich zwischen den einzelnen in

der Prüfung stehenden Patienten erschweren oder unmöglich erscheinen lassen.

Aber auch bei "einschlägigen" Kranken ist wiederum noch das gesetzliche und ethische Gebot der Aufklärung und der Freiwilligkeit zu beachten, das im Zusammenhang mit den ersten Verträglichkeitsprüfungen eines neuen Arzneistoffes noch strenger zu handhaben ist als in späteren Stadien der klinischen Prüfung; es gibt bei der Verwendung von Patienten zu den ersten humanen Toxizitätsprüfungen weit mehr Probleme auf als bei der Heranziehung von geeigneten freiwilligen Gesunden.

Die Aufklärung z. B. eines freiwillig sich zur Verfügung stellenden Medizinstudenten in höherem Semester über Wesen und Risiken einer klinischen Vorprüfung gestaltet sich relativ einfach, da er auf Grund seiner Vorbildung in der Lage sein wird, aus einer gründlichen und ehrlichen Information sich ein treffendes Urteil über die in Kauf zu nehmenden gesundheitlichen Risiken zu bilden. Ein solchermaßen mündiges Urteil muß als notwendige Voraussetzung für eine echte Freiwilligkeit angesehen werden. Viele Patienten sind dagegen nicht in der Lage, sich ein entsprechendes Urteil zu bilden. Ihre daher besonders verantwortungsvolle Aufklärung muß ihren geistigen Voraussetzungen angepaßt werden. Dabei läuft der aufklärende klinische Prüfer Gefahr, den Probanden entweder unnötig zu verängstigen oder im Gegenteil das für den Patienten bestehende Risiko nicht klar herauszustellen; oder aber er versucht sogar mehr oder weniger bewußt, den Patienten zur Teilnahme am Versuch zu bewegen. In der Praxis können diese Schwierigkeiten leicht zu einer gewissen indirekten Bevormundung führen, indem letztenendes der Arzt selbst anstelle des ihm anvertrauten Patienten die Entscheidung für diesen trifft. Das entspräche sogar dem normalen Verhältnis zwischen Arzt und Patient, wenn es sich dabei nicht eben um die erste Verträglichkeitsprüfung eines neuen Präparates handelte.

Der rein rechtliche von KOHLHAAS (27, 28) vertretene Standpunkt soll hier nicht unerwähnt bleiben; jedoch vermag er aus den Schwierigkeiten und Komplikationen der praktischen Gegebenheiten nicht herauszuhelfen. Dies liegt aber in der Natur allgemeiner rechtlicher Verlautbarungen, die nur das Grundsätzliche erfassen und dem Richter die Entscheidung im Einzelfalle überlassen; so wird hier der Arzt gewissermaßen als Richter seine Erfahrungen und Überlegungen als ausschlaggebend einzusetzen haben. Die genannte rechtliche Orientierung gipfelt darin, daß bei Anwendung eines zu prüfenden Medikamentes sowohl in curativer Absicht als auch, wenn die Verabreichung nicht im speziellen Interesse des Patienten liegt, dessen Einverständnis notwendig ist.

Ein einwandfreies Einverständnis setzt aber neben einer richtigen Aufklärung eine ausreichende Urteilsfähigkeit und einen wirklich freiwilligen Entschluß voraus. Selbst wenn man von Schwierigkeiten der Aufklärung und einer oft mangelhaften Urteilsfähigkeit des Patienten absieht, so ist es doch darüber hinaus zweifelhaft,

ob ein hospitalisierter Patient überhaupt als Freiwilliger an einer Arzneimittelprüfung teilnehmen kann; denn während seines stationären Klinikaufenthaltes verspürt mancher Patient eine Abhängigkeit von den um ihn bemühten Ärzten und Pflegern, die er als Respektspersonen betrachtet. Diese psychologische Konstellation kann sogar in einem Gefühl des Ausgeliefertseins gipfeln, das eine echte Freiwilligkeit ausschließt. Das britische Committee of Drug Safety stellte zu dieser Frage kategorisch fest, daß kein Patient als Freiwilliger gelten könne, wenngleich er sich, nach Abschluß einer Vorprüfung am Gesunden, für oder gegen die Teilnahme an einer Arzneimittelprüfung entscheiden dürfe (58).

Die genannten Schwierigkeiten lassen sich in der ersten pilot study durch die Verwendung von freiwilligen Gesunden umgehen.

Eine größere Auswahlmöglichkeit unter zahlreichen Bewerbern gestattet hier, eine Gruppe von Probanden zusammenzustellen, die bezüglich einiger versuchswichtiger Eigenschaften, z. B. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Gesundheitszustand, Lebensgewohnheiten, Intelligenz, Aufgeschlossenheit gegenüber dem Versuch von einheitlicher Struktur ist und damit einen "homogenen Block" bildet. Es ist ohne weiteres einzusehen, daß die aus einem homogenen Block von Versuchspersonen gewonnenen Untersuchungsergebnisse zwar weniger breite, aber dafür sicherere Informationen liefern als jene, die auf Prüfungen an nicht ausgewählten Probanden fußen. Gerade die Herabsetzung des jeder pilot study anhaften Maßes an Unsicherheit in den gewonnenen Informationen sollte ein Hauptziel der klinischen Vorprüfung sein.

Als freiwillige gesunde Versuchspersonen werden außer Studenten andernorts auch Strafgefangene, Krankenhausangestellte und "andere" bezahlte Freiwillige verwendet.

Eine von PFEIFFER (43, 44) empfohlene Heranziehung von Strafgefangenen ist jedoch an gewisse Voraussetzungen gebunden und scheidet daher oft, wie auch im vorliegenden Fall, aus technischen Gründen aus.

Die Verwendung von Klinikangestellten wie Laboranten, Ärzten oder Pflegepersonal würde einen weitgehenden Verzicht auf einheitlich gestaltete Versuchsbedingungen sowie auf einen tageszeitlich genau einzuhaltenden Versuchsplan bedeuten und widerspräche damit dem Sinn der vorgestellten Prüfung. Außerdem sind Inhaber von Planstellen in einem Klinikbetrieb, von Ausnahmen abgesehen, mit der Erfüllung des täglichen Arbeitspensums vollauf beschäftigt, so daß die durch die Teilnahme an einer Arzneimittelprüfung verursachte Mehrbelastung kaum zumutbar wäre. Auch ist bei diesen Versuchspersonen, die gleichzeitig Mitarbeiter sind, ein Augenmerk darauf zu richten, "daß eine echte Freiwilligkeit bei einem administrativen oder sonstigen Abhängigkeitsverhältnis u. U. fragwürdig werden kann" (MARTINI 35).

"Andere" bezahlte Freiwillige stehen nur in besonderen Fällen zur Verfügung. Nach Feststellungen von FOX (15) sind solche Personen anscheinend in den USA leichter zu beschaffen als in Europa. FOX sieht die Hintergründe für eine größere Bereitschaft amerikanischer Bürger zur Teilnahme an Arzneimittelprüfungen in unterschiedlichen kulturgeschichtlichen und soziologischen Entwicklungsprozessen zwischen Europa und den USA.

Zweifellos lassen sich die oben genannten Vorteile bei Heranziehung freiwilliger Gesunder am besten und einfachsten durch Anwerbung geeigneter Studenten erreichen, bei denen man mit einer wertvollen und intensiven Mitarbeit am Versuch rechnen kann. Dadurch lassen sich eventuell Untersuchungsmethoden in den Versuch einführen, die besonders am kranken Probanden entweder nicht anwendbar wären oder nur mit Widerstreben geduldet würden. Auch kann man von Studenten kritischere und differenziertere Angaben über auftretende Mißempfindungen oder Stimmungsänderungen erwarten, als dies im allgemeinen und insbesondere bei vielen Patienten der Fall wäre.

Innerhalb der Studentenpopulation ist schon aus Gründen des Interesses und der bereits oben erwähnten leichten und befriedigenden Aufklärung Medizinstudenten vor den Studierenden anderer Fachrichtungen der Vorzug zu geben. Ausschlaggebend ist dabei der Gedanke an eine Koppelung der Medikamentprüfung mit der obligatorischen Famulatur, die jeder Medizinstudent im klinischen Studienabschnitt gewöhnlich ohne geldliche Entlohnung abzuleisten hat. Zwar liegt ein Nachteil dieser Kombination in der Notwendigkeit, das tägliche Versuchsprogramm zeitlich so auszurichten und zu beschränken, daß die Famulatur durch die parallel laufende Medikamentprüfung nicht entscheidend behindert und damit ihres Sinnes beraubt wird. Jede stärkere Beschneidung der Famulaturtätigkeit würde eine Übervorteilung der Probanden bedeuten. Dieser wechselseitigen nachteiligen Beeinflussung zwischen Famulatur und Arzneimittelprüfung stehen jedoch wesentliche Vorteile gegenüber, die sich aus der Verbindung dieser beiden Tätigkeiten ergeben. So ist die Famulaturtätigkeit geeignet, für eine versuchswichtige einheitliche Beschäftigungsordnung unter den Probanden zu sorgen. Ferner ergeben sich durch die Herausstellung der Famulatur bei der Anwerbung der Probanden noch weitere Vorteile, die im einzelnen in den Ausführungen über die Anwerbung behandelt werden sollen.

Wenn somit der Heranziehung von gesunden Freiwilligen zur Verträglichkeitsprüfung in der pilot study der Vorzug gegeben wird, so soll zum Abschluß der Versuchspersonenfrage doch die wichtige Tatsache nicht unerwähnt bleiben, daß die Vorprüfung am Gesunden eine Verträglichkeitsprüfung am Kranken nicht überflüssig macht, sondern ihr nur vorangehen soll.

Wird nämlich ein neues Medikament, nachdem es am Gesunden vorgeprüft wurde, Kranken mit Symptomen, die der Arzneibestimmung entsprechen, einge-

geben, so zeigt es sich oft, daß diese Patienten weit höhere oder aber niedrigere Dosen als die vorgetesteten Gesunden tolerieren (NODINE 41). Daher ist im Vorversuch am Gesunden die Dosis, die dem Patienten ohne das Risiko einerseits unerwünschter Begleiteffekte und andererseits therapeutischer Unwirksamkeit verabfolgt werden kann, in vielen Fällen nicht mit Sicherheit zu bestimmen.

Ferner können Organschäden zu einem veränderten Arzneimittelstoffwechsel führen und dadurch ein z. T. verändertes besonderes Wirkungsbild verursachen, wenn z. B. eine geschädigte Leber den Metabolismus des zu prüfenden Präparates verändert oder eine Nierenerkrankung zu einer verzögerten Elimination führt.

Auch aus den psychosomatischen Wechselbeziehungen des Organismus können sich unterschiedliche Reaktionsweisen zwischen Gesunden und Kranken ergeben; denn menschliches Kranksein ist ein "auswählendes, bewertendes und begehrendes, hoffendes Kranksein" (BOCK 4). Selbst eine geringfügige Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens kann schon zu Abweichungen von den physiologischen Normalabläufen führen. Bei Nausea etwa stockt bekanntlich die Magenentleerung. So berichtet z. B. DENGLER (10), daß bei zwei gesunden Probanden, denen in der Laborsituation "schlecht wurde", eine gegenüber der Norm beträchtliche Verzögerung der Resorption peroral verabfolgten Dipyridamols - gemessen am Blutspiegel - beobachtet wurde.

Auch von psychologischen Gesichtspunkten her müssen Ergebnisse von Untersuchungen an Freiwilligen vorsichtig beurteilt werden. Es ist stets damit zu rechnen, daß Freiwillige in einer "Versuchssituation" sich anders verhalten als Versuchspersonen, die, wie etwa hospitalisierte Patienten, mit weniger Eifer an einer klinischen Prüfung teilnehmen (MODELL 37). Zahlreiche psychologische Untersuchungen deckten bei entsprechenden Vergleichen signifikante Unterschiede auf (FELSINGER und LASAGNA 33).

Wenn also die vortastende Toxizitätsprüfung am Gesunden auch keine Alternative für eine ebenso vorsichtig durchzuführende Verträglichkeitsprüfung am Kranken ist, so bedeutet sie doch eine wichtige und wertvolle Stufe zwischen den ersten Selbstversuchen und der Arzneimittelprüfung am Patienten. Denn eine geplante und kontrollierte Vorprüfung am freiwilligen Gesunden wirkt stets im Sinne einer Verkleinerung des therapeutischen Risikos. Gerade auf dieses Ziel konzentrieren sich nach Erhebungen von FRIEBEL (16) in ständig zunehmendem Maße auch die Anstrengungen der für die Arzneimittelforschung verantwortlichen Stellen.

DIE PRÜFUNGSPRÄPARATE

Der Planung einer klinischen Arzneimittelprüfung muß ein intensives Studium der bereits ermittelten physikochemischen und biologischen Daten des Prüfungspräparates vorausgehen.

Hierzu dienten in unserem Falle einmal ausführliche Besprechungen mit einem Wissenschaftler der pharmazeutischen Herstellerfirma. Zum anderen stand dem Versuchsleiter und dem Autor als Informationsquelle die vom Hersteller über jedes Prüfungspräparat verfaßte "clinical pharmacology pretrial brochure" (CPPB) zur Verfügung. Diese vertrauliche Schrift soll eine formal knapp gehaltene, inhaltlich umfassende Darstellung der wesentlichen bisher bekannten physikochemischen, toxicologischen, tierpharmakologischen und biochemischen Eigenschaften der Testsubstanz enthalten. Diese in der Broschüre gebotenen Informationen müssen so beschaffen sein, daß sie dem klinischen Prüfer gestatten, die wahrscheinliche Sicherheit und mögliche therapeutische Wirksamkeit des Prüfungspräparates kritisch zu beurteilen, damit er sich für oder gegen eine Anwendung der Substanz am Menschen entscheiden kann.

Im vorliegenden Fall entsprachen die Ausführungen der beiden CPPB für die Präparate A und B den von BUDAY und MARTIN (8) aufgestellten Richtlinien für die Ausarbeitung solcher Dokumentationen und genügten damit den genannten Ansprüchen.

In Anbetracht der Aufgabenstellung verlangten die in den CPPB enthaltenen Berichte über die vom Hersteller durchgeführten toxicologischen Untersuchungen eine besonders kritische Betrachtung. ZBINDEN et al. (54, 55, 56, 57) haben in Anlehnung an Lehmann und andere die nach ihrer Meinung heute international anerkannten Empfehlungen für die toxicologischen Tierexperimente, die dem Versuch am Menschen vorausgehen sollen, formuliert. Methodik und Umfang der mit den Versuchssubstanzen A und B durchgeführten Toxizitätsprüfungen entsprachen im wesentlichen den genannten Empfehlungen.

Auf den speziellen Inhalt der beiden vorliegenden clinical pharmacology pretrial brochures soll hier nicht ausführlich eingegangen werden. Lediglich die wesentlichen, z. T. auch für die Versuchsplanung praktisch wichtigen pharmakologischen und toxicologischen Eigenschaften der beiden Substanzen sollen hier genannt werden.

Präparat A

Bei Verbindung A handelt es sich um ein Pyrrolidinderivat, das folgende pharmakologischen Wirkungsrichtungen zeigte:

a) Neuropharmakologische Wirkungen:

- 1) ausgeprägte Hemmwirkung auf künstlich erzeugten Tremor (bei Mäusen ab 12 mg/kg);
- 2) sedierende Wirkung, die schon in Dosen auftritt, welche die motorischen Funktionen noch nicht beeinflussen (bei Mäusen ab 5 mg/kg);
- 3) Skelettmuskel relaxierende Wirkung mit Angriffspunkt an der Rückenmarksynapse (ED_{50} bei Mäusen 190 mg/kg);
- 4) schwache antikonvulsive Wirkung (bei Ratten ab 14 mg/kg);

b) Hemmwirkung auf die akute exsudative Phase der Entzündung (bei Ratten ab 3 mg/kg);

schwach analgetische Wirkung (ED_{30} bei Mäusen ab 5 mg/kg);
fraglicher antipyretischer Effekt (bei Ratten ab 12,5 mg/kg).

Bei allen bisherigen toxikologischen Experimenten traten bei sämtlichen untersuchten Tierarten erwartungsgemäß funktionelle Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Verlust der Stellreflexe auf. Andere Erscheinungen, nämlich Hypersalivation und Emesis wurden nur bei Hunden nach einer Dosis von mindestens 50 mg/kg i.v. (entsprechend einer 10-fachen peroralen Human-dosis) beobachtet.

Bei sehr hohen, akut letal wirkenden Dosen trat der Tod unter den Zeichen tiefer Bewußtlosigkeit und vollständiger schlaffer Muskellähmung ein. (LD_{50} oral bei Mäusen 2000 mg/kg, bei Ratten 440 mg/kg).

Ein pathologischer Urinsedimentbefund und Urämie wurden im Verlauf einer 35-tägigen Toxizitätsprüfung an Affen bei Dosen von 200 mg/kg/die (entsprechend einer 40-fachen Humandosis) bei einigen Tieren, die im Verlauf des Experiments starben, festgestellt. Im übrigen ergaben die bei den subchronischen Versuchen angestellten biochemischen, hämatologischen und pathologisch anatomischen Untersuchungen sowie die Urinalanalysen keine pathologischen Befunde.

Sowohl bei den pharmakologischen als auch bei den toxicologischen Versuchen wurde eine Toleranzsteigerung bei längerer Applikationsdauer beobachtet.

Der beträchtliche Größenunterschied zwischen den letalen Dosen und dem Dosisbereich, in dem die Mehrzahl der pharmakologischen Effekte auftrat, weist auf eine große Sicherheitsbreite der Verbindung hin.

Präparat B

Bei Verbindung B handelt es sich um ein wasserlösliches Aminosteroid, bei dem bisher folgende pharmakologische Effekte im Tierversuch festgestellt wurden:

a) Kreislaufwirkungen:

Nach oraler und intravenöser Applikation wurde bei Hunden (behandelt mit 4 mg/kg) und bei Ratten (behandelt mit 2 mg/kg) im Anschluß an einen

5 bis 10 Minuten dauernden Blutdruckanstieg ein lang anhaltender Blutdruckabfall beobachtet. Bei wiederholten Gaben trat die initiale pressorische Phase mehr und mehr hinter der anschließenden depressorischen zurück.

b) Neuroparmakologische Wirkungen:

- 1) antikonvulsive Wirkung (bei Mäusen ab 10 mg/kg);
- 2) reflexhemmende Wirkung mit zentralem Angriffspunkt an den Rückenmarksynapsen (ab 8 mg/kg; bisher nur bei Katzen untersucht);
- 3) sedierende Wirkung (bei Mäusen ab 60 mg/kg); Verlust der Stellreflexe trat erst bei 230 mg/kg ein;
- 4) anästhetische Wirkung (nur bei hohen Dosen, die bei i.v. Applikation nahe an der Letalgrenze lagen).

Zu den toxicologischen Untersuchungen:

Allgemein bestand ein großer quantitativer Dosiswirkungsunterschied zwischen peroraler und intravenöser Applikationsart. So stand beispielsweise bei Mäusen eine oral noch subletale Dosis von 500 mg/kg einer LD_{50} von 38 mg/kg bei i.v. Verabreichung gegenüber. Bei Ratten betrug die LD_{50} 180 mg/kg bei oraler, 38,5 mg/kg bei i.v. Applikation.

Die Höhe der oral tolerierten Dosen schwankte stark zwischen den einzelnen untersuchten Spezies. So kam es bei Hunden im Anschluß an eine einmalige orale Gabe von 800 mg/kg nach achttündiger Bewußtlosigkeit zur völligen Wiederherstellung. Hohe Dosen führten bei allen untersuchten Tierarten mit steigender Dosierung nacheinander zu motorischer Unsicherheit, Verlust der Stellreflexe, Bewußtlosigkeit. Nach letalen Dosen trat der Tod im Anschluß an eine länger anhaltende Bewußtlosigkeit unter den Zeichen eines zentralen Comas ein. Nach einmaliger Gabe von 500 mg/kg wurden bei Kaninchen ausgedehnte Ulcerationen in der Magenschleimhaut gefunden. In den subchronischen Toxizitätsprüfungen zeigten sich bei den biochemischen, hämatologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen sowie bei Harnanalysen keine pathologischen Befunde.

Die Erfahrungen mit den beiden Testsubstanzen aus den ersten Selbstversuchen beim Hersteller wurden den Prüfern im Interesse einer Unvoreingenommenheit nicht mitgeteilt.

Beide Präparate sollten per os verabreicht werden.

Da verschiedene galenische Darreichungsformen zu unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeiten aus dem Intestinaltrakt führen und damit die Ergebnisse von klinischen Versuchen beeinflussen können (NELSON 40), soll hier erwähnt werden, daß das Präparat A in Form von 50 mg der aktiven Substanz enthaltenden Zuckergußdragées verabreicht wurde und von Präparat B gepreßte Tabletten, die je 30 mg der Verbindung enthielten, zur Verfügung standen.

Erwähnenswert ist noch die Tatsache, daß für keines der beiden Präparate ein spezifisches Antidot bekannt ist.

ÜBERGANG VON DER VORKLINISCHEN ZUR KLINISCHEN PRÜFUNG

Zwischen den Species, sogar innerhalb der Primatenreihe, bestehende Unterschiede der Abbauege und Umsatzgeschwindigkeiten im intermediären Stoffwechsel bewirken sowohl quantitativ als auch qualitativ (BAITSCH 1, BRODIE 7, DENGLER 10, PAGET 42) von einander abweichende Medikamenteneffekte und lassen somit auf den begrenzten Wert auch der aufwendigsten Tierversuche für eine Abschätzung der Arzneiwirkung, insbesondere der toxischen, auf die besondere Species Mensch schließen.

Wegen dieser begrenzten Übertragbarkeit von Tierversuchsergebnissen auf die beim Menschen anzutreffenden Verhältnisse schlägt BRODIE (7) eine möglichst frühzeitige, d. h. direkt im Anschluß an die grundlegende Toxizitätsprüfungen vorgenommene Durchführung von Humanversuchen vor. Ausschlaggebend seien dabei Gesichtspunkte der Wirtschaftlichkeit einerseits und andererseits die Gefahr der voreiligen Verwerfung von Versuchssubstanzen, deren möglicher therapeutischer Wert erst im Humanversuch deutlich hervortritt.

Im Gegensatz dazu betonen BEYER (2), WALPOLE und SPINKS (51) die Erfahrungstatsache, daß durch entsprechende Gestaltung der Tierversuche in den allermeisten Fällen gültige Schlüsse auf die Sicherheit eines Versuchspräparates für den Menschen möglich sind. Diese Autoren legen daher in dieser Frage das Schwergewicht der Initiative auf eine fortschreitende Intensivierung und Verfeinerung der dem ersten Versuch am Menschen vorausgehenden Tierexperimente.

Erst weitere Fortschritte der biochemischen Erkenntnisse, die zu einem grundlegenden Verständnis der biologischen Reaktionsmechanismen im Arzneistoffwechsel führen könnten, werden (nach PAGET 42) zuverlässige Vorhersagen möglicher Arzneiwirkungen auf den Menschen aus den Ergebnissen vorausgegangener Tierexperimente ermöglichen.

Zusätzlich sei hier noch darauf hingewiesen, daß die menschliche Art eine bemerkenswert heterogene Species ist (BRODIE 7); daher überrascht es nicht, daß die Arzneistoffwechselgeschwindigkeiten innerhalb bestimmter Enzymsysteme sogar von Mensch zu Mensch erheblich variieren können (BAITSCH 1, BRODIE 7). Solche genetische Differenzen sind möglicherweise auch häufig Ursache für die individuell stark unterschiedliche Humantoxizität mancher Pharmaka (POPPER 45), was auch beim Übergang vom Tierexperiment auf den Humanversuch zu beachten ist.

In dieser Diskussion weisen die oben erwähnten Vorschläge von ZBINDEN (54, 55, 56, 57) zur vorklinischen Toxizitätsprüfung einen praktisch gangbaren und durch Erfahrungen bewährten Weg.

METHODIK

PRÜFUNGSPLANUNG UND IHRE DURCHFÜHRUNG

Nach der vorangegangenen Klärung der Versuchspersonenfrage, des Wissens um die Versuchspräparate und des Wertes der vorklinischen Untersuchungen konnte nunmehr die Versuchsplanung erfolgen.

Ziel und Voraussetzungen

Nachdem der Hersteller durch die ersten rein internen Selbstversuche einen groben Anhalt über die Verträglichkeit der beiden Verbindungen gewonnen hatte, war es Zweck der hier durchzuführenden Prüfungen, den nachfolgenden klinischen Prüfungen, möglichst zuverlässige Angaben über die akute Verträglichkeit dieser Verbindungen für den gesunden Menschen zur Verfügung zu stellen.

Der zu erstellende Prüfungsbericht sollte ein abschließendes Kapitel in der an anderer Stelle bereits erwähnten clinical pharmacology pretrial brochure bilden.

Ein leitender Gesichtspunkt bei der Versuchsplanung und bei der Abfassung der Prüfungsberichte mußte deshalb sein, dem fachkundigen Leser ein selbständiges Urteil über den Zuverlässigkeitsgrad der gebotenen Informationen und den Ausgawert der Versuche zu ermöglichen. Dieser Forderung sollte durch möglichst eindeutig und einheitlich gestaltete Versuchsbedingungen und durch Einführung von Kontrollen entsprochen werden.

Außer diesem Ziel mußten bei der Versuchsplanung noch die gegebenen Voraussetzungen berücksichtigt werden.

Die Verwendung von Famuli als Versuchspersonen bedeutete, daß

- 1) mit einer relativ intensiven Mitarbeit der Probanden gerechnet werden konnte,
- 2) entsprechend der einen Monat dauernden Famulatur für den Versuch 29 Tage zur Verfügung standen,
- 3) die Famulatur durch das Versuchsprogramm der Arzneiprüfung nicht entscheidend behindert werden durfte.

Hinsichtlich der Prüfungspräparate war auf erwartete Wirkungsrichtungen, Applikationsweise und die Wünsche des Herstellers bezüglich der Verteilung der Einzeldosen über den Tag zu achten. Weiterhin waren personelle und apparative Gegebenheiten der Klinik und die Unterbringungsmöglichkeiten für die Probanden

zu berücksichtigen. Die Zeiteinteilung der täglichen Versuchsprogramme sollte, wie später erläutert wird, nach den im Stationsbetrieb eingeführten Essenszeiten ausgerichtet werden.

Schließlich ist als wichtige Voraussetzung für die Prüfungsplanung zu nennen, daß dem Autor, abgesehen von eigenen subjektiven Wahrnehmungen bei einigen kurzdauernden unkontrollierten Selbstversuchen, wie oben schon vermerkt, keine Informationen über Erfahrungen mit den beiden Substanzen aus Humanversuchen zur Verfügung standen.

Die beiden Prüfungspräparate A und B boten für die Prüfungsplanung annähernd gleiche Voraussetzungen: beide zeigten neuropharmakologische Wirkungen, beide sollten peroral auf drei Einzeldosen über den Tag verabreicht werden. Ebenfalls ähnelten sich die toxikologischen Untersuchungsergebnisse. Deshalb war es möglich, für beide Verträglichkeitsprüfungen einen gemeinsamen Plan aufzustellen.

Anwerbung und Auswahl der Versuchspersonen

Die Anwerbung der Probanden erfolgte in theoretischen Instituten der Medizinischen Fakultät der Universität München und in Universitätskliniken durch Ausgang mit folgendem Text:

FAMULATUR im Kreiskrankenhaus X

VORAUSSETZUNG: Bereitschaft zur Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelprüfung

GEBOTEN WIRD: Logis und Verpflegung in der 2. Pflegeklasse sowie 150,- DM Taschengeld

NÄHERE AUSKÜNFT: unter der Rufnummer xxx

ANMELDESCHLUSS: am unter der angegebenen Rufnummer

Zu diesem Wortlaut ist folgendes zu bemerken:

Der Vorzug, einen Teil der Pflichtfamulatur in einer gut geleiteten, modern eingerichteten Klinik bei dem Vorteil einer wenn auch geringen materiellen Vergütung ableisten zu dürfen, sollte den Anreiz bei der Werbung bilden. Durch die Gestaltung des Werbeplakates sollte vermieden werden, daß zahlreiche Interessenten, durch die Ankündigung der Verträglichkeitsprüfung eingeschüchtert, schon vor dem Einholen der telefonischen Auskunft von einer Bewerbung Abstand nahmen. Andererseits sollten von vornherein solche Studenten aus dem Interessentenkreis ausgeschlossen werden, die lediglich eine gut bezahlte Beschäftigung suchten und auch solche, die sich nicht in erster Linie für die Famulatur, sondern mehr für das "Abenteuer" einer Arzneimittelpfprüfung interessierten.

Gegen eine Verwendung von freiwilligen Jugendlichen, die sich ausschließlich wegen einer verlockenden Bezahlung melden, spricht einmal die Gefahr, daß diese Probanden die Belange des Versuches nicht ernst nehmen und es daher an der notwendigen Gewissenhaftigkeit mangeln lassen. Zum anderen herrscht nach LASAGNA und FELSINGER (33) bei solchen Personen in Erwartung gefährlicher Medikamentwirkungen während des Versuches leicht eine übersteigerte Empfindlichkeit und Ängstlichkeit, wodurch veränderte Versuchsbedingungen geschaffen würden. Der materielle Anreiz wurde aus diesem Grunde bewußt niedrig gehalten.

Nach Untersuchungen von LASAGNA und FELSINGER (33) befindet sich unter Studenten, die sich freiwillig zur Teilnahme an einer Medikamentprüfung melden, zuweilen ein hoher Prozentsatz psychisch Abartiger, deren Teilnahme am Versuch die Homogenität der Gruppe stören könnte. Auch unter Berücksichtigung dieser Möglichkeit erschien es angebracht, die Tatsache der Arzneimittelpfung nicht näher zu erläutern und zugunsten einer Herausstellung der Famulatur in den Hintergrund treten zu lassen.

Aus diesen Erläuterungen ist zugleich zu entnehmen, daß die Verbindung der Verträglichkeitsprüfung mit der Famulatur wesentliche Vorteile für die Auswahl der Probanden zeigte, worauf schon früher hingewiesen wurde.

Den Studenten, die sich auf diesen Aushang hin unter der angegebenen Rufnummer meldeten, wurden telefonisch die wichtigsten Einzelheiten mitgeteilt. Durch einige anamnestiche Fragen betreffs Gesundheitszustand und Lebensgewohnheiten wurde dabei gleichzeitig schon eine gewisse Vorauswahl unter den Interessenten getroffen. Rückte ein Bewerber im Verlaufe des Telefongesprächs in die engere Wahl, so wurde er in einem späteren Termin im Verlauf einer persönlichen Unterredung im Beisein eines Zeugen über die Anforderungen, die der Versuch an die Probanden stellen würde und über eventuell mit der Arzneimittelpfung verbundene gesundheitliche Risiken unterrichtet. Auf entsprechende Fragen hin wurde mitgeteilt, daß die Probanden aus Gründen der Unvoreingenommenheit erst nach Abschluß des Versuches über die erwarteten Medikamentwirkungen unterrichtet würden. Es wurde lediglich bekannt gegeben, daß es sich bei Präparat A um ein Pyrrolidinderivat, bei Präparat B um einen Steranabkömmling handelte und daß im Tierversuch Präparat A einen Antitremor-Effekt, Präparat B eine antikonvulsive Wirkung gezeigt hätten. Da aus diesen Angaben kaum Spekulationen über eventuelle Medikamentwirkungen abzuleiten waren, konnte die Bekanntgabe dieser Tatsachen die Probanden schwerlich suggestiv beeinflussen.

Beim positiven Ausgang der Unterredung gab der Bewerber einseitig eine verbindliche schriftliche Zusage für seine Teilnahme an der Famulatur unter den mündlich besprochenen Bedingungen. Eine endgültige Zusage oder Ablehnung von seiten der Klinik wurde ihm wenige Tage später, nachdem der Autor sämtliche Bewerber persönlich kennen gelernt hatte, mitgeteilt. Diese Maßnahme ermöglichte

es, unter den Bewerbern die geeignetsten herauszufinden. Da es ein Ziel der Organisation war, die Versuchsbedingungen möglichst einheitlich zu gestalten, galt als leitender Gesichtspunkt bei der Versuchspersonenauswahl wie schon früher erwähnt, die Bildung eines homogenen Blockes, innerhalb dessen sich die Probanden in möglichst vielen versuchswichtigen Eigenschaften ähneln sollten; zu nennen sind hier: Psychischer und körperlicher Gesundheitszustand, Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Intelligenz, Zuverlässigkeit, Kritikvermögen, berufliche Tätigkeit vor und während des Versuches, Rauch- und Trinkgewohnheiten.

Neben dem anamnestischen Ausschluß von organischen Vorschäden wurde als Hauptkriterium für die Eignung der Eindruck der Gewissenhaftigkeit, Zuverlässigkeit und Einsatzbereitschaft angesehen. Mit Rücksicht auf täglich von den Probanden anzufertigende Kurzberichte über ihr subjektives Befinden und über eventuelle Einwirkungen äußerer Ereignisse auf dieses wurde außerdem Wert auf eine gewisse nüchterne und kritische Denkweise gelegt.

Unter Mitberücksichtigung der von KOHLHAAS (28) angegebenen strafrechtlichen Erfordernisse hatten die so endgültig ausgewählten Probanden vor Beginn des Versuches eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen, in der nochmals die wesentlichen Merkmale der bevorstehenden Arzneimittelprüfung (gesundheitliche Gefahren, im Versuchsverlauf vorzunehmende körperliche Eingriffe, Verpflichtung zur gewissenhaften Mitarbeit) aufgeführt wurden. Der Schriftsatz hatte folgenden Wortlaut:

E r k l ä r u n g

Ich beteilige mich freiwillig an der Verträglichkeitsprüfung eines neuen Medikamentes. Ich bin zu diesem Zwecke über folgendes aufgeklärt worden:

Das zu testende Medikament wurde von dem Arzneimittelwerk entwickelt und im Tierversuch eingehend geprüft. Die nach den international anerkannten Richtlinien durchgeführten Toxizitätsprüfungen an mehreren Species, einschließlich Hund und Affe, ergaben einwandfreie Verträglichkeit. Das zu untersuchende Präparat wurde daher von einem von der Herstellerfirma unabhängigen Sachverständigen zur Erprobung am Menschen freigegeben und ist inzwischen auch bereits von Menschen eingenommen worden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß beim Menschen im allgemeinen oder auch nur bei besonderer Individualdisposition unerwünschte Medikamentwirkungen auftreten können, die aus den Ergebnissen der Tierversuche und den bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen nicht vorhersehbar waren.

Die Verantwortung für die gewissenhafte Durchführung dieser Arzneimittelprüfung liegt bei dem Versuchsleiter und seinen von ihm mit dieser Angelegenheit be-

trauten Assistenten.

Während der vierwöchigen Versuchszeit wird mein Gesundheitszustand laufend auf das genaueste ärztlich überwacht.

Meinerseits verpflichte ich mich, während dieser Zeit dem Versuch die nötige Aufmerksamkeit zu schenken und die ärztlichen Anweisungen genau zu befolgen.

Im Verlauf der Untersuchungen sind an körperlichen Eingriffen vorgesehen: 10 Blutentnahmen aus der Vene, 2 intravenöse Phenolsulfophthaleininjektionen zur Nierenfunktionsprüfung und 1 Thoraxaufnahme (Strahlenbelastung 0,25 r).

Des weiteren werden durchgeführt:

Blutdruckmessungen, elektrokardiographische Untersuchungen, psychologische Leistungstest usw.

Während des vierwöchigen stationären Aufenthaltes im Kreiskrankenhaus Starnberg wird mir kostenlose Unterkunft und Verpflegung in der 2. Pflegeklasse sowie ein Taschengeld von DM 150, -- gewährt.

Starnberg, den

Für die Durchführung der Prüfungen A und B wurden je 6 organisch gesunde, psychisch unauffällige männliche Medizinstudenten im Alter zwischen 21 und 27 Jahren bei Prüfung A, 22 und 25 Jahren bei Prüfung B ausgewählt.

Im allgemeinen werden die aus den Ergebnissen eines klinischen Experiments abgeleiteten Aussagen unter sonst gleichen Bedingungen um so sicherer und differenzierter sein, je größer die Anzahl der Versuchspersonen ist. Dies gilt auch für kleine Probandengruppen, bei denen, wie auch im vorliegenden Fall, noch keine statistische Auswertung der Ergebnisse möglich ist. Deshalb sollten möglichst viele Probanden am Versuch teilnehmen. Dabei wurde Sechs als die größte Anzahl von Versuchspersonen angenommen, die von einem Prüfer allein ausreichend betreut werden kann.

Um der Gefahr einer möglichen Absage eines Probanden kurz vor Versuchsbeginn zu begegnen, und für den Fall, daß im Verlauf der Aufnahmeuntersuchungen eine Versuchsperson aus gesundheitlichen Gründen von der Teilnahme am Versuch ausgeschlossen werden müßte, waren drei Bewerber, die verbindlich zugesagt hatten, sich bis zum Versuchsbeginn abrufbereit zu halten, in Reservestellung gehalten worden. Diese Maßnahme erwies sich als unzulänglich, denn als tatsächlich unmittelbar vor Versuchsbeginn zwei Probanden ausfielen, stand nur noch einer der drei Reservebewerber zur Verfügung. Die vakante Stelle mußte daher durch eine weibliche Versuchsperson besetzt werden. Da Gravide, abgesehen von speziellen Fragestellungen, sich nicht an Arzneimittelprobenungen beteiligen sollen, wurde vor Beginn der Medikation das Bestehen einer

Schwangerschaft durch einen Pregnosticon-Test und entsprechende anamnestiche Fragen ausgeschlossen. Allgemein waren weibliche Probanden unerwünscht, weil sie die Homogenität der Gruppe störten. Besonders die durch den Genitalzyklus verursachten, periodisch auftretenden Veränderungen der Körpertemperatur, des Blutbildes, des Allgemeinbefindens u. a. schaffen zusätzliche Variable, welche die Beobachtung und Beurteilung von Arzneimittelwirkungen erschweren.

Prüferstab

Mit den Belangen dieser Arzneimittelprüfung waren wesentlich drei Personen befaßt: der Klinikdirektor als Prüfungsleiter, ein wissenschaftlicher Mitarbeiter der pharmazeutischen Herstellerfirma und der Autor.

Der Prüfungsleiter, apl. Professor der Inneren Medizin und vormalig erster Oberarzt einer Universitätsklinik, hatte bereits eingehende Erfahrungen auf dem Gebiet der Arzneimittelprüfung. Die Versuche wurden unter seiner Anleitung und seiner persönlichen Überwachung durchgeführt.

Der mit Organisation und Durchführung der Prüfungen betraute Autor, Medizinalassistent, war für diese Aufgabe vom Klinikdienst freigestellt worden. Er hatte sich vor Beginn der Planungsarbeiten eingehend mit der entsprechenden Literatur und mit der neurologischen Untersuchungstechnik beschäftigt. Er führte sämtliche direkten Untersuchungen an den Probanden durch und beobachtete sie fortlaufend.

Der beratende Wissenschaftler der Herstellerfirma, Dozent für Pharmakologie und Fachmann für klinische Pharmakologie, kam vor Beginn und während der Versuche zu ausführlichen informativen Gesprächen mit dem Prüfungsleiter und dem Autor zusammen. Er war von der Klinik aus über Telefon oder Fernschreiber zu erreichen.

Versuchskontrollen

Folgende Kontrollen wurden in den Versuch eingeführt:
Verzufälligung, Überkreuzverfahren und doppelter Blindversuch.

Die sechs Probanden wurden in zwei Gruppen zu je drei Personen eingeteilt. Die Zuordnung der einzelnen Versuchspersonen zu einer der beiden Gruppen wurde dem Zufall überlassen ("randomization" oder "Verzufälligung").

Eine Gruppe erhielt während der ersten Versuchshälfte die wirksame Substanz und in der zweiten Versuchshälfte ein Leerpräparat. Mit der anderen Gruppe wurde umgekehrt verfahren ("crossover design").

Die Versuchsanordnung wurde so getroffen, daß weder Probanden noch Untersucher Kenntnis von der Art der Medikation (ob Placebo oder Originalpräparat) hatten

("doppelter Blindversuch"). Auch über die Zugehörigkeit der einzelnen Versuchspersonen zu der einen oder der anderen Dreiergruppe waren weder Probanden noch Untersucher unterrichtet.

Um den Versuchsplan für die Versuchspersonen möglichst undurchschaubar zu gestalten und zur Ausschaltung von Placeboeffekten, die nach GRUBER (20) und SCHINDEL (49) bei Dosissteigerungen auftreten können, wurde das Dosierungsschema "kaschiert": Die Probanden erhielten bei jeder Medikation und in allen Dosierungsstufen stets dieselbe Anzahl Tabletten und zwar jene Stückzahl, die als höchste Einzeldosis appliziert wurde. Bei Verabreichung der niedrigeren Einzeldosen mußte daher die pharmakodynamisch aktive Substanz durch gleichzeitige Placebogaben so ergänzt werden, daß bei jeder Medikation die Tablettenzahl unverändert blieb.

Kontrollen der Medikation

Um eine Verwechslung von Originalpräparat und Placebo bei der Medikation zu verhüten und eine zuverlässige und pünktliche Medikamenteneinnahme sicherzustellen, verabreichte der Autor den Probanden das Präparat selbst.

Von jedem Prüfungspräparat standen zwei verschiedene vom pharmazeutischen Hersteller chiffrierte Chargen x und y zur Verfügung, von denen die eine die aktive Substanz, die andere das Scheinpräparat enthielt.

Aus Gründen der Vorsicht stand dem Autor in einem versiegelten Kuvert ein Schlüssel zur Verfügung, mit Hilfe dessen er notfalls feststellen konnte, ob der betreffende Proband mit dem pharmakodynamisch aktiven oder inaktiven Präparat behandelt wurde.

Das Dosierungsschema

Die Anfangsdosis und eine in diesem Versuch nicht zu überschreitende Tagesdosis wurden von Wissenschaftlern der Herstellerfirma auf Grund der bisherigen Erfahrungen mit den Präparaten festgelegt. Bei der Festsetzung dieser Höchstdosis spielten neben toxicologischen Gesichtspunkten auch wirtschaftliche Erwägungen insofern eine Rolle, als Herstellungskosten und Dosierungshöhe der Prüfungspräparate in einem wirtschaftlich vertretbaren Verhältnis zueinander stehen sollten.

Auf Grund von Erfahrungen des Autors bei Selbstversuchen, in denen er die angegebenen jeweiligen Maximaldosen kurzfristig überschritten hatte, sah der Prüfungsleiter vor, bei beiden Präparaten in der letzten Dosierungsstufe die oben genannte Höchstdosis zu verabreichen. Beim Entwurf der Dosierungsschemata war man sich bewußt, daß, wie in jeder pilot study, bei entsprechenden Probandenreaktionen die Dosis verringert werden mußte.

Mit der Verteilung der Tagesdosis auf drei Einzeldosen und mit dem Verzicht auf eine körpergewichtsbezogene Dosierungshöhe wurde den Wünschen des Herstellers nach möglichst klinikpraxisnahen Medikationsbedingungen entsprochen.

Die Dosierungsschemata (Dosisangaben in mg):

Präparat A

Präparat B

Uhrzeit	7.45	11.30	17.00	7.45	11.30	17.00
1. - 4. Tag	50	50	50	60	60	30
5. - 8. Tag	100	100	50	60	90	60
9. - 12. Tag	150	100	100	90	120	90

Allgemeine Versuchsbedingungen

Den Probanden wurde bei ihrer Ankunft eine Informationsschrift mit einem "Versuchskalender" überreicht, aus dem das detaillierte Versuchsprogramm für jeden einzelnen Tag zu entnehmen war. In den für jede Untersuchung gestaffelten Zeitplänen war jeder Versuchsperson ein fester Platz zugewiesen. So wußte jeder Proband genau, wann er sich wo zu welcher Untersuchung einzufinden hatte. Die Informationsschrift enthielt außerdem allgemeine Verhaltensmaßregeln, versuchstechnische Hinweise, Anleitungen zur Anfertigung der Tagesprotokolle, zum Sammeln des Urins u. a. m. Vor Versuchsbeginn wurde im Rahmen eines einführenden Gesprächs der Inhalt dieser Informationsschrift erläutert.

Die sechs Versuchspersonen wurden zu je zweien auf drei medizinische Krankenstationen verteilt, auf denen sie ihre Famulaturtätigkeit verrichteten und wo sie auch während der ganzen Versuchsdauer in Zweibettzimmern wohnten. So wurde erreicht, daß die drei Probandenpaare tagsüber nur selten direkten Kontakt miteinander hatten.

Die Dienstzeit begann mit der Morgenmedikation um 7.45. Innerhalb der Dienstzeit konnten die Famuli zu wichtigen privaten Erledigungen beurlaubt werden, sofern das Versuchsprogramm des betreffenden Tages dadurch nicht behindert wurde.

Das Essen (Vollkost der 2. Pflegeklasse) wurde stets gleichzeitig mit dem Patientenessen auf der Station in den Zimmern serviert. Diese Regelung sicherte eine gleichbleibend pünktliche Einnahme der Mahlzeiten. Sieben Stunden vor der Morgenmedikation und mindestens zwei Stunden vor der mittäglichen und der abendlichen Medikation durfte keine Nahrung aufgenommen werden.

Für die Prüfungsgruppe mit dem Präparat A bestand nur Coffeinkarenz. Der Nikotinkonsum sollte auf zehn Zigaretten pro Tag eingeschränkt werden. Alkoholgenuß (höchstens 0,5 l Vollbier oder zwei Gläser Wein) war nur in den Abendstunden

gestattet. An den Abenden vor den psychologischen Tests bestand Alkoholverbot.

Die Prüfungsgruppe B stand unter völliger Coffein-, Nikotin- und Alkoholkarenz.

Medikamente durften während der Versuchsperiode nicht eingenommen werden. Bei dringender Notwendigkeit mußte in jedem Fall die Genehmigung des Prüfungsleiters eingeholt werden. Eine wirksame Kontrolle über die Einhaltung dieser Bedingungen war nicht durchzuführen.

Für den Fall, daß ein Proband etwas Wichtiges, wie z.B. eine plötzliche Veränderung in seinem Befinden zu melden hatte, waren der Prüfungsleiter und der Autor tagsüber von jedem Haustelefon aus über Funkspruch zu erreichen.

Biotrope Witterungseinflüsse, die psychische Reaktionslage und Allgemeinbefinden der Probanden sowie Ergebnisse von Kreislaufuntersuchungen, neurologischen Untersuchungen und psychophysischen Leistungstests möglicherweise beeinflussen konnten, wurden retrospektiv bei der Auswertung dieser Untersuchungen und der Tagesprotokolle berücksichtigt. Zu diesem Zwecke wurde aus den dem "Monatlichen Witterungsbericht" (53) entnommenen meteorobiologisch wichtigen Daten für beide Versuchsperioden ein "Wetterkalender" zusammengestellt. Aus diesem waren Art und Stärke der biotropen Witterungseinflüsse für jeden Versuchstag abzulesen.

Zeitliche Gliederung der 29 Versuchstage

Die zur Verfügung stehende Zeit wurde im Sinne des Überkreuzverfahrens in zwei aufeinanderfolgende versuchsplanmäßig identisch gestaltete Medikationsperioden (Tag 1 - 12 und Tag 1' - 12') unterteilt. In der ersten Periode erhielten drei Probanden an 12 aufeinanderfolgenden Tagen das Originalpräparat und die anderen drei Versuchspersonen das Scheinpräparat. An den Tagen 1' - 12' wurde den beiden Probandengruppen das jeweils andere Präparat verabreicht.

Die 12-tägige Medikationsperiode wurde in drei viertägige Untersuchungszyklen aufgeteilt, die sich zeitlich mit den drei Dosierungsstufen deckten. Innerhalb des viertägigen Zyklus wurden die planmäßigen Untersuchungen auf den dritten und vierten Tag (Versuchstage Typ C und E) gelegt. Um die Famulatur an den Wochentagen möglichst wenig zu behindern, achtete man darauf, daß diese beiden Versuchstage möglichst häufig auf einen Samstag oder Sonntag fielen. Die beiden übrigen Zyklostage (Versuchstage Typ D) wurden, abgesehen von den vier täglichen Blutdruck-, Puls- und Temperaturmessungen, von Routineuntersuchungen freigehalten, um dem Untersucher eine intensive individuelle Beobachtung und Untersuchung derjenigen Probanden zu ermöglichen, die deutliche Veränderungen in ihrem Befinden registrierten oder auffällige Reaktionen zeigten.

Der Versuch begann mit den Aufnahmeuntersuchungen an den Tagen A und B.

Auf die anschließende erste Medikationsperiode (Tag 1 - 12) folgten 2 medikationsfreie Tage F und G, an denen die Probanden (abgesehen von einigen Untersuchungen am Tag F) beurlaubt waren. Diese beiden Tage sollten dazu dienen, bei den drei Versuchspersonen, die während der ersten Medikationsperiode die aktive Substanz erhalten hatten und die in der Folgezeit als Kontrollgruppe dienen sollten, eventuelle Medikamentenwirkungen abklingen zu lassen. Nach Beendigung der nun folgenden zweiten Medikationsperiode (Tag 1' - 12') wurden die Probanden am Tag F' im Anschluß an die abschließenden Untersuchungen entlassen. Das folgende Schema soll eine Übersicht über die zeitliche Gliederung der Versuchsperiode geben:

	A	Mo	B	Di								
1. Dosierungsstufe	1	Mi	D	2	Do	D	3	Fr	C	4	Sa	E
							EKG entfällt					
2. Dosierungsstufe	5	So	D	6	Mo	D	7	Di	C	8	Mi	E
3. Dosierungsstufe	9	Do	D	10	Fr	D	11	Sa	C	12	So	E
				Blutprobe			EKG entfällt Blutprobe "					
	F	Mo		G	Di							
1. Dosierungsstufe	1'	Mi	D	2'	Do	D	3'	Fr	C	4'	Sa	E
							EKG entfällt					
2. Dosierungsstufe	5'	So	D	6'	Mo	D	7'	Di	C	8'	Mi	E
3. Dosierungsstufe	9'	Do	D	10'	Fr	D	11'	Sa	C	12'	So	E
				Blutprobe			EKG entfällt Blutprobe "					
	F'	Mo										

Die Vermerke in dem Schema bezüglich Blutprobe und EKG betreffen Änderungen gegenüber der Beschreibung.

Die Versuchsprogramme für die einzelnen Versuchstage

Für neurologische und internistische Befunderhebung, EKG und Schellong'sche Prüfung wurden "gestaffelte Zeitpläne" ausgearbeitet, d. h., die Probanden wurden stets in der gleichen Reihenfolge untersucht, so daß jeder Proband innerhalb der einzelnen gestaffelten Zeitpläne seinen festen Platz hatte und sich dementsprechend jeweils nur während der für ihn festgesetzten Untersuchungszeiten bereit halten mußte.

Versuchstag A

- | | |
|---------------|---|
| 7.00 | Blutprobenentnahme (großes Untersuchungsprogramm),
Harnlassen für Urinstatus, anschl. Phenolrotprobe,
anschl. Frühstück |
| 9.30 | EKG; anschl. Thoraxröntgenaufnahme |
| 11.00 | Blutprobenentnahme zur Blutzuckerbestimmung |
| 11.45 | Mittagessen |
| 13.15 - 14.30 | Psychophysische Leistungstests |
| 14.40 - 16.50 | Schellong'sche Kreislaufprüfung (gestaff. Zeitplan) |
| 17.30 | Abendessen |
| 18.30 - 22.30 | Anamnesen, internistischer und neurologischer Aufnahmebefund
bei 3 Probanden (gestaff. Zeitplan) |

Versuchstag B

Unter Auslassung der Medikation gilt das Programm des Versuchstages
Typ D (s. u.). Hinzu kommt folgendes:

- | | |
|---------------|---|
| Ab 7.00 | , 24-Std. -Urin sammeln |
| 7.00 - 7.40 | Blutprobenentnahme (großes Untersuchungsprogramm) |
| 8.05 | Messung des Körpergewichtes |
| 9.10 - 10.10 | kurzer neurologischer Status (gestaff. Zeitplan) |
| 11.00 | Blutprobenentnahme zur Blutzuckerbestimmung |
| 13.20 - 14.20 | Psychophysische Leistungstests |
| 14.30 - 16.50 | Schellong'sche Kreislaufprüfung (gestaff. Zeitplan) |
| 17.30 - 22.30 | Anamnese, internistischer und neurologischer Aufnahmestatus
bei den restlichen 3 Probanden (gestaff. Zeitplan) |
- Abends kein Ausgang (wegen 24-Std. -Urin)

Versuchstag Typ D (sog. versuchsfreier Tag)

7.45 - 8.05	Medikation; anschl. Messungen (Blutdruck, Puls, Temp.); anschl. Frühstück.
11.30 - 11.50	Medikation; anschl. Messungen (RR, Puls, Temp.); anschl. Mittagessen
12.55 - 13.10	Messungen (RR, Puls, Temp., Dynamometrie)
17.00 - 17.20	Medikation; anschl. Messungen (RR, Puls, Temp.)
23.00	Nachtruhe

Versuchstag Typ C

Es gilt das Programm des versuchsfreien Tages (Typ D); hinzu kommt folgendes:

Ab 7.00	24-Std. -Urin sammeln
7.00 - 7.40	Blutprobenentnahme (kleines Untersuchungsprogramm)
8.55 - 10.00	EKG (entfällt an den Tagen 3, 11, 3', 11') anschl. kurzer neurolog. Status (gestaff. Zeitplan)
13.10 - 15.50	Schellong'sche Kreislaufprüfung (gestaff. Zeitplan)
Abends kein Ausgang (wegen 24-Std. -Urin)	

Versuchstag Typ E

Es gilt das Programm des versuchsfreien Tages (Typ D); hinzu kommt folgendes:

8.30 - 10.30	(bzw. 11.00) neurologischer und internistischer Status (gestaff. Zeitplan)
13.20 - 14.20	Psychophysische Leistungstests

Versuchstag F (damit identisch Tag F')

7.00 - 7.40	Blutprobenentnahme (gestaff. Zeitplan)
8.00	Messung des Körpergewichtes
8.55 - 10.00	EKG; anschl. kurzer neurolog. Status (gestaff. Zeitplan)
11.00	Blutprobenentnahme zur Blutzuckerbestimmung anschl. Ausgang (bzw. Entlassung am Tag F')

Tag G

Die Probanden sind bis 23.00 beurlaubt.

Berichterstattung an die pharmazeutische Herstellerfirma

Während der Versuchperiode standen Prüfungsleiter und Autor in ständigem Kontakt mit dem beratenden Wissenschaftler der Herstellerfirma.

Sofort nach Abschluß der Prüfung gab der Autor in einem kurzen Bericht einen vorläufigen Überblick über die schon bekannten Untersuchungsergebnisse.

Später, nach der Auswertung sämtlicher Untersuchungen erstellten Prüfungsleiter und Autor einen ausführlichen Prüfungsbericht, der eine eingehende Beschreibung der Methodik, kritische Anmerkungen zur Verlässlichkeit und Empfindlichkeit der Methodik und eine ausführliche Darstellung sämtlicher Untersuchungsergebnisse unter Beifügung aller tabellarischen Ergebnisdarstellungen enthielt.

DIE EINZELNEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Anamnese

Zur vorsorglichen Orientierung für eine spätere Verwertung bei der Beurteilung der Probandenreaktionen wurden bei der Erhebung der Anamnese außer den üblichen Fragen nach familiären Krankheitsdispositionen und organischen Vorschäden (besonders Leber, Niere, Darm, ZNS) noch einige Punkte besonders herausgestellt, die im Zusammenhang mit einer Arzneimittelpfprüfung von Bedeutung sein können:

allergische Diathese, Überempfindlichkeits- oder Unverträglichkeitserscheinungen nach Kontakt mit Medikamenten, Nahrungsmitteln oder anderen Stoffen; Art, Zahl und Datum von Schutzimpfungen und Seruminjektionen; bei Blutspendern das Datum der letzten Spende; genaueste Angaben über Genußmittelkonsum und Medikamenteinnahmen; durchschnittliche Schlafzeiten; Wetterfühligkeit.

Sowohl bei der Aufnahme der Anamnese als übrigens später auch bei der körperlichen Voruntersuchung wurde nach Anhaltspunkten für das Bestehen einer vegetativen Regulationsstörung gesucht. Eine "vegetative Labilität" geht nämlich gewöhnlich mit Beschwerden einher, welche sich teilweise mit jenen Mißempfindungen decken, die häufig im Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. besonders bei Neuroleptika im Behandlungsbeginn (nach HIPPIUS 24)) als sogenannte "Nebenwirkungen" in Erscheinung treten. Da die sorgfältige Aufdeckung solcher "Nebenwirkungen" zu den wichtigsten Programmpunkten einer Verträglichkeitsprüfung gehört, war es wichtig festzustellen, ob der eine oder andere Proband nicht eventuell schon vor Beginn der Medikation zu solchen Beschwerden auf der Grundlage von vegetativen Regulationsstörungen neigte.

Mit dem Ziel, Anhaltspunkte für eventuelle Störungen der vegetativen Regulationsvorgänge zu entdecken, wurden der Vorgeschichte daher die beiden folgenden Abschnitte angefügt:

- 1) Genaue Angaben über während der letzten Monate oder in der Gegenwart aufgetretene Mißempfindungen und sonstige außergewöhnliche Wahrnehmungen an der eigenen Person. Als Leitfaden diene bei dieser Erhebung das unten beschriebene Tagesbericht-Formblatt, welches einen Katalog von häufig angegebenen Beschwerden enthält.
- 2) Fragen nach einigen nur aus der Vorgeschichte ersichtlichen ätiologischen Faktoren für gestörte Regulationsabläufe im vegetativen System (in Anlehnung an eine Aufstellung von MÜLLER-SEIFERT 39b):
 - A. Veränderungen im vegetativen System durch traumatische, entzündliche oder vasculäre Schädigung des Diencephalons, z. B. Comotio, mikromechanische Schädigung (bei Motorradfahrern), Encephalitis (Grippe!).
 - B. Verschiebung der Reizschwelle (Senkung oder Erhöhung) der vegetativen Regulationen und dadurch Abwandlung der Reizbeantwortung durch:
 - a. Umweltfaktoren : laufende optische und akustische Reize, mangelnde Erholung durch zu wenig Schlaf und Urlaub, körperliche Überbeanspruchung, aber auch Trainingsabbruch.
 - b. psychische Schäden : vor allem durch seelische Dauerreize (Sorge, Kummer, Kränkung), durch geistige Überanstrengung und Hast.
 - c. toxische Substanzen: z. B. Nikotin, Coffein.
 - d. chronische Herdinfektionen (Tonsillen, Zähne, Appendix usw.)

Direkte internistische Untersuchungen

Der ausführliche internistische Aufnahmebefund wurde am Tag A (bzw. B) nach den hierfür allgemein bekannten und üblichen Richtlinien unter Berücksichtigung der von MÜLLER-SEIFERT (39a) aufgestellten Regeln erhoben.

Wie schon vorher bei der Anamnese, so wurde auch bei der Erhebung des internistischen und des neurologischen Aufnahmebefundes auf Hinweise für vegetative Regulationsstörungen geachtet. Solche sind nach MÜLLER-SEIFERT (39b) z. B. : Hyperalgesie (zu prüfen durch mittelstarken Druck auf den processus mastoideus), verstärkter Dermographismus, blasse oder besonders gerötete Haut, Akrocyanose, glanzlose, ausfallende Haare, brüchige Nägel, rissige Lippen, Tachy- oder Bradykardie mit respiratorischer Arrhythmie, Extrasystolen, beschleunigte Atmung, Druckempfindlichkeit im Epigastrium, lebhaft spielende oder eng gestellte Pupillen, Lidflattern bei lockerem Lidschluß, feinschlägiger Tremor, gesteigerte Sehnenreflexe, positives Chvostek'sches Zeichen.

Bei den späteren, an den Versuchstagen 4, 8, 12, 4', 8', 12' periodisch wiederkehrenden internistischen Kontrolluntersuchungen wurde der systematische Untersuchungsgang auf folgende Maßnahmen beschränkt: Inspektion der äußeren Haut, Beachtung von Zungenbelag, Rachenrötung, Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit der Nierenlager, Palpation des gesamten Abdomens, Beachten von Darmgeräuschen.

Neurologische Untersuchungen

Um neurale und starke akute neurotoxische Medikamentwirkungen zu erfassen, wurden an den unten angegebenen Tagen in Anlehnung an eine Aufstellung von KLOOS (26) folgende Untersuchungen durchgeführt:

Schädel:

Klopfschmerz, Druckempfindlichkeit der Nervenaustrittspunkte (n. trigeminus, nn. occipitalis maj. et min.)

Gehirnnerven:

Augen: Ptosis

Ausmaß und Koordination der Bulbusbewegungen

(Nystagmus, Strabismus)

Pupillen: Weite, Isokorie, Lichtreaktionen, Convergenzreaktion

xx stärkere Gesichtsfeldeinschränkungen

Gesichtsausdruck (schlaff/gespannt)

Gesichtsinervation: Paresen, Chvostek'sches Zeichen

xx Zungeninnervation: seitliche Abweichung, Zittern, Gaumensegelparese

xx Gehör: grobe Beeinträchtigung (Ausführung des Rinne'schen und des Schwabach'schen Versuches mit einer A₁ Stimmgabel)

x Sprachartikulation: Erschwerung bei Testworten/Verwaschenheit/Silbenstolpern

Motorik :

Muskelruhetonus und grobe Kraft (Prüfung an Armen und Beinen)

x grobe Ergometrie (Anzahl der Kompressionen einer Fingerhandtel mit der linken Hand)

Ruhetremor, Intentionstremor

Reflexe: Biceps-, Triceps-, Patellar- und Achillessehnenreflex, Bauchdeckenreflex,

Koordination:

Zielbewegungen: Finger-Finger-Versuch, Finger-Nase-Versuch,
Knie-Hackenversuch

x Diadochokinese (Klavierspielbewegungen, rasche Pro- und Supina-
tionsbewegungen der Unterarme)

Romberg'scher Versuch bei geschlossenen Augen
"Blindgang auf der weißen Linie" (Augen geschlossen, Armhaltung
dabei wie beim Romberg'schen Versuch)

Sensibilität: (besonders sorgfältige und seitenvergleichende Prüfung im
Bereich der Extremitäten)

xx Hautsensibilität für Berührung (Wattebausch), Schmerz (Nadelstich),
Temperatur (warmes und kaltes Wasser enthaltende Reagenzgläser)

x räumliches Unterscheidungsvermögen (Zahlenschreiben auf der Haut)

x Lokalisationsvermögen

x Tiefensensibilität: Lage- und Bewegungsempfindung (Prüfung durch Zehenbiegen)
Pallästhesie (Prüfung mit A₀-Stimmgabel)

x Sensible Reizerscheinungen: Parästhesien bei leichter Berührung der Haut,
Druckschmerz des plexus brachialis u. n. pero-
neus, n. ischiadicus, Dehnungsschmerz des n.
ischiadicus (Lasègue'sches Zeichen)

Da nicht bei jeder neurologischen Untersuchung sämtliche angegebenen
Prüfungen durchgeführt wurden, sind die seltener vorgenommenen mit x
bzw. xx gekennzeichnet worden. Sie wurden jeweils zusätzlich zu dem
"kurzen neurologischen Status" durchgeführt.

x bedeutet: Prüfung erfolgte nur an den Tagen A, 4, 8, 12, 4', 8', 12'.
xx bedeutet: Prüfung erfolgte nur an den Tagen A, 12, 12'.

Die nicht mit x oder xx bezeichneten Untersuchungen wurden an den
Tagen A, B, 3, 4, 7, 8, 11, 12, F, 3', 4', 7', 8', 11', 12', F' vorge-
nommen. Es handelt sich dabei um den Untersuchungsgang des "kurzen
neurologischen Status".

Zur Auswertung der neurologischen und internistischen Kontrolluntersuchungen wurden sämtliche auffälligen Untersuchungsergebnisse in einer tabellarischen Übersicht zusammengestellt.

Die täglichen Blutdruck-, Puls-, Temperatur- und Muskelkraftmessungen

Die Messungen wurden viermal täglich an den Tagen B, 1 - 12 und 1' - 12' durchgeführt.

Die Blutdruckmessung (nach Riva-Rocci) wurde stets am rechten Arm vorgenommen. Es wurde stets dasselbe Hg-Manometer benutzt. Bei der Pulsfrequenzmessung zählten die Versuchspersonen selbst eine volle Minute lang die Pulsschläge durch Betasten der arteria radialis. Beide Kreislaufmessungen wurden am liegenden Probanden durchgeführt, nachdem dieser mindestens 5 Minuten in entspannter Rückenlage auf seinem Bett verbracht hatte. Die unmittelbar vor den Kreislaufmessungen durchgeführte Bestimmung der Körpertemperatur erfolgte durch fünfminütige sublinguale Messung mit einem speziell für die orale Temperaturmessung konstruierten Hg-Thermometer.

Die Messungen wurden zeitlich mit der Medikation gekoppelt. Dadurch sollte einmal die Einhaltung der mindestens fünfminütigen Betruhe vor den Messungen sichergestellt werden. Zum anderen sollte durch die unmittelbare Aufeinanderfolge von Medikation, Messung und Mahlzeit eine allzu häufige Unterbrechung der Famulaturtätigkeit vermieden werden.

Bei einem ersten Rundgang, der 5 Minuten in Anspruch nahm, verabreichte der Autor den Probanden in einer bestimmten, stets gleichbleibenden Reihenfolge das Medikament. Dies war für die Versuchspersonen das Signal zum Hinlegen und zum Beginn der Temperaturmessung. In einem sofort anschließenden zweiten Rundgang erfolgten in derselben Reihenfolge die Kreislaufmessungen. Während der Autor bei Proband 1 den Blutdruck maß, zählte Proband 2 seinen eigenen Puls. Anschließend bestimmte der Autor bei Proband 2 den Blutdruck. Gleichzeitig war Versuchsperson 1 mit der Pulsfrequenzmessung beschäftigt. Dieser Vorgang wiederholte sich in den beiden anderen Zimmern bei den übrigen vier Famuli. Die Messungen bei allen sechs Probanden bzw. der zweite Rundgang dauerte insgesamt 15 Minuten. Demzufolge ließen sich unterschiedliche Liegezeiten (Proband 1 5 Minuten, Proband 6 13 Minuten) vor Beginn der Kreislaufmessungen nicht vermeiden.

Um kurzdauernde Medikamentwirkungen zu erfassen, wurde 85 Minuten nach der Mittagsmedikation eine weitere Messung von Blutdruck, Puls, Temperatur und zusätzlich eine Bestimmung der absoluten Muskelkraft durchgeführt. Das in Kilopond geeichte Stahlfederdynamometer wurde stets mit der rechten Hand gedrückt. Auf eine einheitliche Hand- und Armstellung sowie eine größtmögliche Kraftanstrengung bei der Betätigung des Gerätes wurde besonders geachtet.

Diese Meßmethode sollte die Registrierung einer stärkeren Abschwächung der groben Muskelkraft ermöglichen. Da erfahrungsgemäß bei der ersten Messung stets der höchste Wert erzielt wurde, betrachtete man nur diesen Einzelwert und verzichtete darauf, den Mittelwert aus mehreren aufeinanderfolgenden Einzelmessungen als Ergebnis zu verwenden.

Zur Auswertung wurden zunächst sämtliche Einzelwerte der Blutdruck-, Puls-, Temperatur- und Kraftmessungen aus beiden Medikationsperioden in einer Tabelle miteinander verglichen.

Weiterhin wurden für jeden Probanden aus den Messungen des 5. bis 12. Tages der ersten Medikationsperiode Mittelwerte bestimmt, und zwar der Mittelwert der morgendlichen, der der ersten mittäglichen, der der zweiten mittäglichen und schließlich der der abendlichen Messungen. In gleicher Weise wurden die entsprechenden Mittelwerte aus den letzten acht Tagen der zweiten Medikationsperiode errechnet. Unberücksichtigt blieben bei dieser Mittelwertsberechnung also die an den Tagen der niedrigsten Dosisstufe (Tag 1 - 4 und 1' - 4') ermittelten Werte. Sämtliche Mittelwerte für alle sechs Probanden wurden, geordnet nach Originalpräparatperiode und Placeboperiode in einer Tabelle zusammengefaßt.

Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong

An den Tagen A, B, 3, 7, 11, 3', 7' und 11' wurde ein Steh- und Belastungsversuch in Abänderung der Originalausführung von SCHELLONG/ LÜDERITZ (48) wie folgt durchgeführt:

Vorbereitung: Der Proband lag 7 Minuten lang in entspannter Ruhelage auf seinem Bett.

Stehversuch: Dann wurden Blutdruck (RR) und Pulsfrequenz während des Liegens im Abstand von je 45 Sekunden dreimal hintereinander bestimmt. Der Proband stand 5 Minuten auf. Unmittelbar nach dem Aufstehen und anschließend im Abstand von je 45 Sekunden wurden 6 - 7 RR- und Pulsmessungen durchgeführt. Nach dem anschließenden Wiederhinlegen erfolgten 3 - 5 Messungen.

Belastungsversuch: Sofort im Anschluß an 20 Kniebeugen, die in 40 Sekunden auszuführen waren, legte sich der Proband wieder hin. Sofort und laufend weiter in Abständen von je 45 Sekunden wurden RR- und Pulsmessungen bis zum Wiedererreichen der Ruhewerte (bzw. maximal 7 Messungen) vorgenommen.

Der Stehversuch liefert Anhaltspunkte für orthostatische Regulationsstörungen im peripheren Kreislauf. Der Belastungsversuch gibt im wesentlichen Aufschluß über die Anpassungsfähigkeit des Herzens bei körperlichen Belastungen und zeigt stärkere hämodynamisch ins Gewicht fallende Herzinsuffizienzen an.

Zur Erzielung größerer Meßgenauigkeit wurde für die Pulsfrequenzmessung eine

und zwar stets dieselbe Hilfsperson verwendet. Die Blutdruckmanschette wurde stets am rechten Arm angelegt.

Zur Auswertung wurden graphische Darstellungen der Puls- und Blutdruckwerte für jeden der acht an einem Probanden durchgeführten Versuche angefertigt und miteinander verglichen.

Außerdem wurden die wichtigsten Werte aus sämtlichen 48 Einzelversuchen in einer Tabelle folgendermaßen zusammengefaßt:

Name	Tag	Zeit	Ruhewert			Stehwert				Belastungswert				AW erreicht n. x Messg.	Bem.
			R R	Ampl. Torr	Puls	Änderg.	Ampl.	Änderg.	Ampl.	Änderg.	Ampl.	Änderg.	Ampl.		
Müller	A	14. 45	125/60	65	66	+5	+20	77	+6	+30	+5	138	+28	4	
	B	14. 32	125/70	55	60	+5	+10	91	+20	+30	-15	182	+35	(6)	syst.+1 diast. -5 Puls +10
	3	13. 10	135/60	75	76	0	+10	87	+10	+25	-10	147	+36	5	
	7	13. 13	135/70	65	76	-5	+5	85	+10	+30	-5	154	+40	6	
	11	13. 09	135/70	65	84	0	+5	92	+2	+30	-10	162	+22	4	
	3'	13. 10	140/75	65	80	+5	+5	100	+5	+20	-15	154	+24	(7)	syst.+10
	7'	13. 15	135/85	50	64	0	+5	90	+12	+25	-20	180	+31	5	
	11'	13. 12	135/70	65	76	+5	+25	69	+10	+25	-10	154	+32	6	

Erläuterungen zu dieser Tabelle:

Zur Rubrik "Ruhewert":

1. Spalte: RR

aufgeführt wird der ungefähre Mittelwert von 3 im Abstand von 45 sec durchgeführten Blutdruckmessungen in Torr. Vor Beginn der Messungen hat der Proband mindestens 7 min möglichst entspannt in flacher Rückenlage verbracht. Alle übrigen in der Tabelle erscheinenden Blutdruckwerte werden auf diesen "RR-Ruhewert" bezogen.

2. Spalte: Ampl. Torr

enthält die Amplitude des oben erläuterten "RR-Ruhewertes" in der Maßeinheit Torr.

3. Spalte: Puls

enthält die Pulsfrequenz/min, die während der RR-Messung, also gleichzeitig mit dieser ermittelt wurde. Auf diesen "Puls-Ruhewert" beziehen sich sämtliche übrigen Pulswerte der folgenden Rubriken.

Zur Rubrik "Stehwert":

1. Spalte: Änd. syst.

angegeben in Torr wird die durchschnittliche Abweichung (+ nach oben; - nach unten) des gegen Ende des Stehversuches herrschenden systolischen Blutdruckes vom systolischen RR-Ruhewert.

2. Spalte: Änd. diast.

entsprechende Angabe der diastolischen Abweichung

3. Spalte: Ampl. %

angegeben wird die sich aus den Zahlen der beiden vorhergehenden Spalten (Änd. syst. und Änd. diast.) ergebende Blutdruckamplitude in Teilen von Hundert der RR-Ruhewertamplitude, wobei diese mit 100 % angesetzt wird.

4. Spalte: Puls

angegeben wird der gegen Ende des Stehversuches vorhandene durchschnittliche Pulsfrequenzanstieg/min gegenüber dem "Pulsruhwert".

Zur Rubrik "Belastungswert":

Die Einteilung der Spalten ist identisch mit derjenigen der Rubrik "Stehwert". Anstelle der Stehversuchswerte wird hier die erste, unmittelbar im Anschluß an die Belastung vorgenommene RR- und Pulsmessung (sog. "Sofortwert") mit den entsprechenden Zahlen der Rubrik "Ruhewert" verglichen.

Zur Rubrik "AW" erreicht nach x Messungen": (AW = Ausgangswert = Ruhewert)

Angegeben wird die Anzahl der RR- und Pulsfrequenzmessungen (im Abstand von 45 sec bei ruhender Lage des Probanden), die zwischen Belastung und Wiedererreichen der in der Rubrik "Ruhewert" aufgeführten Werte liegen.

Wurde die Untersuchung aus Gründen der Zeitersparnis vor dem Wiedererreichen der Ruhewerte abgebrochen, so erscheint in dieser Rubrik in Klammern die Anzahl der nach der Belastung durchgeführten Messungen, und in der anschließenden Rubrik "Bemerkungen" werden die bei der letzten Messung (EW = Endwert) noch bestehenden Abweichungen vom Ruhewert verzeichnet.

Elektrokardiographische Untersuchungen

Ein kombiniertes Ruhe-, Steh- und Belastungselektrokardiogramm wurde an den Versuchstagen A, 7, F, 7' und F' zwischen 65 und 120 Minuten nach der Morgenmedikation aufgenommen.

Die Untersuchungen wurden stets an demselben Gerät (Elema-Schönander Mikrograf

81) von demselben technischen Assistenten durchgeführt und stets von demselben Arzt ausgewertet.

Versuchsanordnung: 3 Minuten lang wurde ein Ruhe-EKG in entspannter liegender Stellung in 3 Extremitäten- und 6 Brustwandableitungen aufgezeichnet. Im anschließenden Steh-EKG registrierte man ungefähr 2 Minuten lang in entspannter aufrechter Haltung 3 Extremitätenableitungen. Im Anschluß an 30 Kniebeugen (in 45 - 55 Sekunden ausgeführt) legte sich dann der Proband wieder hin. Sofort und nach 3 Minuten registrierte man 3 Extremitätenableitungen. Bei der letzten Aufzeichnung wurden auch die Brustwandableitungen mit berücksichtigt.

Das EKG läßt Störungen des Erregungsablaufes innerhalb des Herzens erkennen, die sowohl vegetativ-dysregulatorischer als auch organischer Natur sein können. Im Belastungs-EKG manifestieren sich auch latente funktionell und organisch bedingte Störungen im Herzmuskel. Es ermöglicht damit eine rechtzeitige Erkennung von Frühschäden (GITTER/HEILMEYER 17). Das Steh-EKG erfaßt orthostatisch bedingte Regulationsstörungen des peripheren Kreislaufes in ihren Auswirkungen auf das Herz.

Laboruntersuchungen

An den Tagen A, B, F, F' wurde das "große Untersuchungsprogramm", an den Tagen 3, 7, 10, 3', 7', 10' das "kleine Untersuchungsprogramm" durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte vor der Morgenmedikation.

Großes Programm:

Blutkörperchengeschwindigkeit (BKS)

Hämatokrit

Blutstatus (Hämoglobin, Reticulocyten, Erythrocyten, Hb_E-Wert,
Leukozytenzahl und weißes Differentialblutbild, Thrombocytenzahl)

Thromboplastinzeit

Elektrolyte (Na, K, Ca, Cl), Phosphor, Eisen

GOT, GPT, alkalische Phosphatase, saure Phosphatase, LDH, Serum-Amylase

Bilirubin (direkt und indirekt), Cholesterin

Harnstoff-N, Harnsäure

Blutzucker (nüchtern und 11⁰⁰)

Elektrophorese

Harnstatus (spezifisches Gewicht, pH-Wert, Eiweiß, Zucker, Aceton, Blut, Urobilinogen/Urobilin, Bilirubin, Sediment).

Harn-Amylase

Harntagesprofil (bei dem in 3 Portionen gesammelten 24-Std.-Urin wurden jeweils Volumen, spez. Gew. bestimmt und Prüfung auf Zucker- und Acetongehalt vorgenommen)

Diese Untersuchung entfiel an den Tagen A, F, F'.

Kleines Programm:

BKS, Hämoglobin, Erythrocyten, weißes Differentialblutbild, Leukocytenzahl, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Serum-Eisen, Harnstatus, Harntagesprofil.

Das kleine Programm enthält also, abgesehen vom Harntagesprofil nur die wichtigsten toxicologischen Untersuchungen.

An den Tagen B und F' wurde je eine Phenolrotprobe zur Prüfung der tubulären Ausscheidungsfunktion der Nieren durchgeführt.

Zur Vermeidung von Bestimmungsfeldern im Labor wurden bei den meisten Untersuchungen Doppelbestimmungen vorgenommen.

Sämtliche Laborwerte wurden in einer übersichtlichen Tabelle zusammengestellt.

Registrierung der subjektiven Erscheinungen und einiger vegetativer Funktionsabläufe

Die Probanden waren angewiesen, auf Veränderungen in ihrem subjektiven Befinden zu achten. Unmittelbar nach der Abendmedikation hatte jede Versuchsperson ein Protokoll über den vorhergehenden Abend, die vergangene Nacht und den laufenden Tag bis zur Abendmedikation (also den Zeitraum zwischen zwei Abendmedikationen umfassend) anzufertigen. Dieser Tagesbericht sollte alle den Probanden auffällig erscheinenden Empfindungen und Ereignisse sowie Beobachtungen über den Ablauf seiner vegetativen Funktionen während der letzten 24 Stunden enthalten. Als Leitfaden für dieses Protokoll diente das unten gezeigte Formblatt. Alle akut auftretenden Empfindungen sollten sofort ausführlich und wenn möglich mit genauen Uhrzeitangaben (Beginn, Höhepunkt, Abklingen) protokolliert werden und waren darüber hinaus dem Autor sofort zu melden.

Der fertig geschriebene Tagesbericht wurde stets am nächsten Morgen bei der Medikation dem Autor abgeliefert. Das Protokoll wurde dem Probanden gegebenenfalls noch am selben Tag zu notwendigen Ergänzungen und Erläuterungen zurückgereicht.

Darüber hinaus vermerkte der Autor seine eigenen Beobachtungen und Berichte von Beobachtungen der Probanden aneinander in seinem Versuchstagebuch.

Der nachfolgend ohne Freiräume wiedergegebene Vordruck zur Erhebung von subjektiven Mißempfindungen und vegetativen Störungen wurde am Tag A als Ergänzung zur Anamnese und an jedem der folgenden Versuchstage (mit Ausnahme der Tage G, F') im Zusammenhang mit dem Tagesprotokoll ausgefüllt.

Name: -----

Datum: -----

Zur Beachtung:

Jedes Wort sorgfältig lesen und Zutreffendes unterstreichen.

Nähere Angaben über die unterstrichenen Empfindungen sind in der jeweiligen Rubrik "Bemerkungen" nach folgenden Gesichtspunkten niederzuschreiben:

Seit wann ? wann ? wie oft ? wie lange ? wie intensiv ? in welcher Weise ? bekannte oder vermutete exogene, somatogene oder psychogene Causalfaktoren ?

Schlaf:

Eingeschlafen: rasch, normal, Einschlafschwierigkeiten, hartnäckige Schlaflosigkeit;

Schlaf: tief, unauffällig, unruhig, traumreich, lange/kurze Schlafunterbrechungen;

Gefühl beim morgendl. frisch, müde, unauffällig, verstimmt, benommen,

Erwachen: zerschlagen, "Katerstimmung";

Schlafzeiten:

Bemerkungen:

Befinden am Tage:

Frisch, spannkraftig, unkonzentriert, matt, müde, benommen, "Mattscheibe", zerschlagen, verstimmt, unauffällig, depressiv, stimmungslabil, heiter, inneres Getriebensein, nervöse Spannung, Antriebsmangel, allgemeines Unsicherheitsgefühl, angenehmes Gefühl innerer Ruhe, Unlustgefühl, Angst, Kraftgefühl, ich fühle mich irgendwie krank.

Bemerkungen:

Verdauung:

Appetit vermehrt, normal, vermindert, Abneigung gegen spezielle Speisen, verändertes Ansprechen auf Alkohol - Nikotin - Coffein. Durst vermehrt, normal - vermindert, trockene Lippen, trockener Mund, verstärkter Speichelfluß, Völlegefühl in der Magengegend, Aufstoßen, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Sodbrennen, Schluckauf, Magenschmerzen, "Rumoren" im Darm, Blähungen, häufiger Abgang von Winden, sonstige Beschwerden im Abdominalbereich;

Bemerkungen:

Außer den mir servierten Speisen habe ich folgende Speisen, Genußmittel und Medikamente zu folgenden Uhrzeiten zu mir genommen:

Stuhlgang:

Kotentleerung täglich einmal - mehrmals, Verstopfung;

Konsistenz des Kotes : hart, bröckelig, festweich (= normal), weich, breiig,

dünnflüssig, wechselnd;

Farbe des Kotes: hellgelb, braun, schwärzlich;

Bemerkungen:

Wasserlassen:

Urinmenge, vermindert - vermehrt - normal, häufiger Harndrang, nächtliches Wasserlassen, brennender Schmerz beim Wasserlassen, Harnsperrre, bierbraune Urinfarbe.

Bemerkungen:

Kopf:

Schwindelgefühl, häufiges Gähnen, Kopfschmerzen, Druckgefühl im Schädel;

Bemerkungen:

Ohren:

Gesteigerte Geräuschempfindlichkeit, Ohrensausen, taubes Gefühl im Ohr, Druckgefühl im Ohr;

Bemerkungen:

Augen:

Nebelschleier, mouches volantes, Gegenstände verschwimmen, Akkomodationsstörungen, Doppelsehen, Flimmern, Skotome, unangenehm gesteigerte Lichtempfindlichkeit, Farbsehen, Lichtblitze, Augentränen, brennendes Gefühl in den Augen;

Bemerkungen:

Geruchs- und Geschmackssensationen:

Brustkorb:

Kurzatmigkeit, das "Gefühl, über einen bestimmten Punkt nicht hinwegatmen zu können", Engegefühl in der Brust, Schmerzen im Brustkorbbereich (atemabhängig ? in der Herzgegend ?), Herzjagen, Herzklopfen, Herzstolpern, Herzverlangsamung, Schnürgefühl im Hals;

Bemerkungen:

Muskeln und Extremitäten:

Schweregefühl, in den Händen - Füßen ("schwere Glieder"), Schwächegefühl in den Muskeln (in Ruhe/nach Muskelarbeit), Muskelschmerzen, Muskelzittern, "gespannte" Muskeln, fibrilläre Zuckungen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Unsicherheitsgefühl beim Gehen, kalte/feuchte Hände/Füße;

Bemerkungen:

Haut-Sensationen:

(betroffene Körperregionen angeben !)

Kribbeln, Jucken, pelziges und taubes Gefühl, Brennen, Hitzegefühl, Hitze-
wallungen, Kältegefühl, verstärkte Berührungsempfindung, verstärkte Schmerz-
empfindung, Schwitzen, Schweißausbrüche, Frösteln, Frieren, "Wallungen";

Bemerkungen:

Intermittierende Erkältungskrankheiten:

Husten, Auswurf, Heiserkeit, Kratzempfindungen im Rachen, Schnupfen;

Sonstige Sensationen und Veränderungen im Befinden:

Die Auswertung der Tagesprotokolle verlangte ein besonderes Vorgehen, da hier subjektive Angaben miteinander zu vergleichen waren.

Nach Abschluß des Versuches wurden die Angaben aus sämtlichen Tagesprotokol-
len je eines Probanden in kalenderartiger Form möglichst vollständig und über-
sichtlich zusammengetragen. Damit sollte zunächst ein Überblick über den ge-
samten Inhalt geschaffen werden. Aus dieser Zusammenstellung wurden an-
schließend alle auffälligen Angaben herausgezogen und in geraffter Form wie-
derum in chronologischer Reihenfolge, wo möglich auch in zeitlicher Bezug-
setzung zur vorangegangenen Medikation dargestellt. Aus einem Vergleich der
anamnestischen Angaben und den in der Placeboperiode festgehaltenen Beobach-
tungen mit den protokollarischen Aufzeichnungen aus der "aktiven" Medikations-
periode ergaben sich dann mehr oder weniger sichere Hinweise auf Beziehungen
zwischen Medikation und Probandenreaktionen.

An Schluß des Versuches faßte jede Versuchsperson ihre Eindrücke über den Ver-
such in einem Abschlußbericht zusammen. Der Bericht sollte einen Überblick
über vermutlich mit der Medikation zusammenhängende Empfindungen sowie
eine kritische Stellungnahme zur Versuchsanordnung und ihrer Beziehung zur
Famulatur enthalten.

Experimentalpsychologische Untersuchungen

Allgemeine Überlegungen bei der Auswahl von Tests für unsere Prüfungen

Die Fortschritte der psychopharmakologischen Forschung in den letzten Jahren
haben zu einer immer breiteren klinischen Anwendung von psychotropen Medi-
kamenten auch in der ambulanten Behandlung geführt. Damit wurde auch die
Frage nach dem Einfluß solcher Präparate auf die psychophysische Leistungs-
fähigkeit besonders der berufstätigen oder sich im Straßenverkehr bewegenden
Patienten aktuell. Untersuchungen der Arzneiwirkungen auf psychologische und

psychophysische Leistungen sind bereits zu einem festen Bestandteil des klinischen Prüfungsprogramms von psychotropen Versuchspräparaten geworden.

Da die beiden Versuchspräparate A und B bei sämtlichen untersuchten Tierspecies eine dämpfende Wirkung auf das ZNS gezeigt hatten, konnte mit einiger Wahrscheinlichkeit auch mit psycholeptischen Wirkungen der beiden Substanzen beim Menschen gerechnet werden. Solche Effekte, sowie die ebenfalls bei psychopharmakologisch aktiven Substanzen häufig zu beobachtenden Einflüsse auf die feinmotorische Koordination können bei starker Ausprägung im Hinblick auf eine Einschränkung der Straßenfähigkeit oder der beruflichen Leistungsfähigkeit unter Umständen als Unverträglichkeitserscheinungen angesehen werden. Es sollte daher versucht werden, bereits in diesem frühen Stadium der Verträglichkeitsprüfung mit Hilfe einiger psychologischer und psychomotorischer Leistungstests einen ersten Einblick in eventuelle diesbezügliche Eigenschaften der beiden Präparate zu gewinnen.

Solche Versuchsanordnungen sind allerdings für den Nachweis komplexer psychischer Veränderungen infolge Medikamenteeinwirkung nur beschränkt geeignet. Diese Leistungstests prüfen nämlich mehr "Einzelfähigkeiten" ganz spezieller Anforderung ohne zu fragen, wodurch sie im Persönlichkeitsgefüge zustande kommen. "Es kann durchaus Beeinträchtigungen in der Strukturhöhe des Verhaltens, also z. B. in der Fähigkeit zum Überblick geben, ohne daß spezielle Fähigkeiten, wie Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, Beobachtungsschärfe, wie sie in den Leistungstests verlangt werden, beeinträchtigt sind". (BOLLAND et al. 5). Komplexe Eigenschaften, also Struktureigentümlichkeiten, die sich diesen Prüfungsverfahren entziehen, für das Verhalten des Menschen aber von Bedeutung sind, lassen sich durch Projektivtests (z. B. Rohrschachttest) erfassen. Die Verwendung von Projektivtests war im vorliegenden Fall jedoch nicht möglich, weil solche Tests nur von Fachpsychologen ausgewertet werden können.

Zur Auswahl der Tests

Folgende Gesichtspunkte bestimmten die Auswahl der Leistungstests:

1. Der bei wiederholter Durchführung solcher Testverfahren auftretende Übungseffekt sollte möglichst gering sein.
2. Die Durchführung der Tests sollte möglichst wenig Zeit in Anspruch nehmen.
3. Jeder Test sollte an allen sechs Probanden gleichzeitig durchführbar sein.
4. Die Versuchsanordnungen durften finanziell nicht aufwendig sein.

Umfang und Entwicklungsgeschwindigkeit der unter 1. genannten individuellen Übungsgewinne weisen eine große Streuung auf (DÜKER 11). Dieser Übungsfortschritt schafft daher für jeden Testdurchgang erneut ungleiche und veränderte Versuchsbedingungen.

Allgemein wird dieser Übungszuwachs bei häufigen, in kurzen Zeitabständen erfolgenden Testwiederholungen immer kleiner werden. Damit nähert sich die Leistungskurve asymptotisch einer Grenzgeraden. In dem flach verlaufenden Kurvenabschnitt würde der Übungseffekt die absolute Leistung nur noch geringfügig beeinflussen, so daß hier die erwünschten konstanten Versuchsbedingungen annähernd gegeben wären. Eine Durchführung der Medikamentprüfung in diesem Kurvenabschnitt hätte zahlreiche vor Medikationsbeginn durchzuführende Übungsgänge erforderlich gemacht und war daher hier nicht zu verwirklichen. Auch hätten häufige Vorübungen die Empfindlichkeit einiger dieser Untersuchungsmethoden unter Umständen so stark herabgesetzt, daß nur noch sehr starke psychotrope Medikamentwirkungen zu deutlich aus dem Testergebnis abzulesenden Leistungsschwankungen geführt hätten.

Im vorliegenden Fall ließ sich der Übungsfortschritt auch nicht, wie von POST (46) vorgeschlagen, statistisch eliminieren, da die Höhe der Medikamentdosierung von Testdurchgang zu Testdurchgang verändert wurde und damit bei jeder Testwiederholung unterschiedliche Bedingungen herrschten. Gerade der Einfluß dieser variierten Dosishöhe auf die Leistungen war ja Gegenstand der Untersuchung.

Bei der ersten Testwiederholung dürfte der Übungszuwachs bei den meisten Probanden am größten sein. Um wenigstens die im Bereich der ersten Testwiederholung liegende Strecke des steilsten Anstiegs der Leistungskurve aus der Medikationsperiode auszuklammern und um die Probanden mit der Versuchssituation vertraut zu machen, wurde das Testprogramm vor Medikationsbeginn zweimal durchgeführt.

Ausgewählte Testmethoden

Folgende psychologische und psychomotorische Leistungstests wurden an den Tagen A, B, 4, 8, 12, 4', 8' und 12' zwischen 110 und 210 Minuten nach der Mittagsmedikation in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt:

Test:

1. Fallstabtest

2. Test "d 2"

(Brickenkamp)

3. Schraffiertest

4. Nadeleinfädeln

5. Konzentrations-

leistungstest (DÜKER)

erfaßbare Größen:

sensomotorische Reaktionszeit

visuelle Aufmerksamkeit, Reaktionstempo

feinmotorische Koordination

feinmotorische Koordination

Konzentrationsvermögen, Arbeitstempo

Die einzelnen Testmethoden

1. Fallstab

Ein glatter Holzstab von 1 m Länge und 3 cm Durchmesser, der eine entsprechend dem Fallgesetz nach der Formel $s = \frac{1}{2} g t^2$ geeichte Skala trägt, ist an einem dünnen Faden aufgehängt. Der Stab wird geräuschlos und für den Probanden über-raschend ausgeklinkt. Der fallende Stab muß durch die ihn umschließende Hand des Probanden so schnell wie möglich gestoppt werden. Die sensomotorische Reaktionszeit ist dann am Stab direkt in msec ablesbar. Dieser Test gestattet (nach HAAS et al. 21) auch eine Beurteilung der motorischen Koordination. Auf eine einheitliche Handhaltung vor Ausklinken der 6 Stäbe wurde besonders geachtet. Wie oben gesagt, nahmen alle 6 Probanden gleichzeitig an dem Test teil.

Von 6 rasch aufeinanderfolgenden Messungen wurden der höchste und der niedrigste Wert verworfen. Als Testergebnis galt der aus den Resultaten der 4 verbleibenden Messungen berechnete Mittelwert.

2. Test "d 2" (Aufmerksamkeitsbelastungstest nach BRICKENKAMP 6)

"Formal gesehen, stellt der Test "d 2" eine Weiterentwicklung des sogenannten Durchstreichtests dar. Das Formblatt ist im Querformat mit 14 Testzeilen bedruckt. Jede dieser Zeilen setzt sich aus 47 Teilzeichen zusammen. Insgesamt gibt es 16 verschiedene Zeichen, die aus der systematischen Kombination von 4 Elementen entstanden sind. Die verschiedenen Zeichen wiederholen sich in wechselnder Folge. Aus der gemischten Folge der Zeichen müssen von der Versuchsperson drei bestimmte Zeichen durchgestrichen werden. Als Testleistung gilt die Gesamtzahl der durchstrichenen Zeichen sowie die Anzahl der Fehler. Zur Bearbeitung einer jeden Zeile stehen der Versuchsperson 20 Sekunden zur Verfügung.

Der Test "d2" ist - nach BRICKENKAMP - ein intelligenzunabhängiges Verfahren zur Prüfung der visuellen Aufmerksamkeitsbelastung und - im erweiterten Sinne - der Konzentrationsfähigkeit. " (Zitiert nach JANKE 25)

Bei der Auswertung wurden betrachtet die Leistungsmenge (= Anzahl der bearbeiteten Symbole) und die Fehlerprocente (= $F\%$ = Gesamtzahl der Auslassungs- und Verwechslungsfehler, ausgedrückt in Prozent der Leistungsmenge).

3. Schraffiertest

Ein vorgezeichnetes Quadrat (9 x 9 cm) soll in 90 Sekunden möglichst sauber schraffiert werden. Alle 10 Sekunden wird dabei die seit Testbeginn bereits abgelaufene Zeit angesagt.

Die Ausführung dieser Arbeit weist auf die Beschaffenheit der Feinmotorik und der Affektivität (Enthemmung, expansive Tendenz) hin (HAAS et al. 21).

4. Nadeleinfädeln

Der Proband versucht, auf einen 0,008 cm starken, 30 cm langen Draht, den er in der führenden Hand hält, möglichst schnell 25 feine Nähnadeln, die er mit der anderen Hand nacheinander einem Nadelkissen entnimmt, aufzufädeln. Die Arme dürfen nicht aufgestützt werden, und die Hände dürfen sich nicht berühren. Gemessen wird die benötigte Zeit.

Dieses Verfahren prüft die feinmotorische Koordination und (nach DUREMAN 12) auch die Fingerfertigkeit.

5. Konzentrationsleistungstest (KLT) nach DÜKER

Die Versuchsperson muß 30 Minuten lang fortlaufend und möglichst schnell und genau auf einem Vordruck aufgeführte komplexe Rechenaufgaben lösen. Zwei Beispiele sollen ein Bild von der Art der Aufgaben geben:

Beispiel A: $3 + 6 - 8$

$9 + 1 + 7$

Beispiel B: $8 + 9 - 2$

$5 - 4 + 3$

Jede Aufgabe besteht aus 2 Teilaufgaben. Zunächst sind die Summen von beiden Einzelaufgaben zu bilden und im Gedächtnis zu behalten.

Ist nun das Resultat der oberen Aufgabe kleiner als das der unteren, so sind die beiden Teilergebnisse zu addieren (Beispiel A). Zeigt die untere Aufgabe die kleinere Summe, so ist das kleinere Ergebnis vom größeren zu subtrahieren (Beispiel B). Das so jeweils erhaltene Endergebnis wird in das zugehörige Kästchen eingetragen.

Der vorgedruckte Testbogen stand in 2 Parallelausführungen zur Verfügung, die abwechselnd verwandt wurden.

Mit diesem Verfahren wird die individuelle Konzentrationsleistung erfaßt. Nach DÜKER (11) dient der KL-Test zur Feststellung der allgemeinen psychischen Leistungsfähigkeit, indem er sich auf das "Konzept der Koordination" stützt. Darunter versteht er das geordnete Zusammenwirken der Einzeltätigkeiten bei dem Rechentest wie folgt:

Auffassen - Rechnen - Merken - Vorstellen - Wollen.

Bei der Auswertung wurden folgende Größen ermittelt:

1. die Leistungsmenge (= Leistungsrohwert). Dies ist die Zahl der bearbeiteten Aufgaben.
2. die Fehlerprozent, das heißt die Anzahl der falsch gelösten Aufgaben ausgedrückt in Prozenten der Leistungsmenge.

Auf die Konstanz folgender Versuchsbedingungen wurde geachtet: zeitlicher Abstand von der Mittagsmedikation, Räumlichkeit, Sitzordnung, Beleuchtungsverhältnisse, Schreibutensilien.

Bei jedem Testdurchgang führte der Autor Protokoll über alle Beobachtungen, die Hinweise auf eine Störung der einheitlichen und konstanten Versuchsbedingungen gaben (z. B. hohe Raumtemperatur, von außen eindringende störende Geräusche, Handverletzungen, auffälliges Benehmen oder Klagen eines Probanden).

Unmittelbar nach Abschluß der letzten Testaufgabe wurde jeder Proband in freier Form nach seinem Befinden vor, während und nach dem Testdurchgang, nach seinem subjektiven Eindruck von der Güte seiner heutigen Testleistung und nach Faktoren, die nach seiner Meinung seine heutige Testleistung beeinflußt haben könnten, gefragt. Diese Aussagen wurden, soweit sie Auffälliges enthielten, vom Autor ebenfalls protokolliert.

Sämtliche Einzelergebnisse aller acht Testdurchgänge wurden im Anschluß an die Auswertung übersichtlich in einer Tabelle zusammengestellt. Solche Einzelwerte, die laut Versuchsprotokoll als unzuverlässig erschienen, wurden mit Fußnoten versehen. Die Erläuterungen zu diesen Fußnoten waren den textlich geraushten und übersichtlich umgeschriebenen protokollarischen Aufzeichnungen zu entnehmen.

In die Ergebnistabelle gingen ebenfalls meteorobiologische Anmerkungen zu dem jeweiligen Versuchstag ein, die dem oben erwähnten Wetterkalender entnommen wurden.

Sporadische Untersuchungen

Die in den Plänen für die einzelnen Versuchstage festgelegten Untersuchungsprogramme waren zeitlich so angeordnet, daß durch sie vorwiegend länger anhaltende und weniger augenfällige Arzneimittelleffekte erfaßt werden sollten. Zur Registrierung von akut auftretenden flüchtigen Wirkungen wurden besonders an den Versuchstagen vom Typ D namentlich bei Probanden der Gruppe A, die subjektive Erscheinungen meldeten, häufig aber sporadisch folgende Untersuchungen durchgeführt: neurologische Prüfungen (Koordination, Nystagmus, Reflexe), Temperatur-, Blutdruck- und Pulsmessungen, Schellong'scher Stehversuch sowie Leseproben aus Zeitschriften und medizinischen Lehrbüchern zur Prüfung der Akkomodationsfähigkeit und des Konzentrationsvermögens.

ERGEBNISSE DER VERTRÄGLICHKEITSUNTERSUCHUNGEN AN DEN PRÄPARATEN A UND B

PRÄPARAT A

Eindeutige Medikamentwirkungen zeigten sich bei sämtlichen Probanden in Form von neurologischen Symptomen und verschiedenen Mißempfindungen.

Im Zusammenhang mit der Medikamenteinnahme registrierte Mißempfindungen:

1. Schwindelgefühl (nicht orthostatisch)

Motorisches Unsicherheitsgefühl

Benommenheit

traten bei sämtlichen Probanden während der 2. und stärker noch während der 3. Dosierungsstufe täglich durchschnittlich 25 - 35 Minuten (Extremgrenzen 15 - 70 Minuten) nach der morgendlichen, mittäglichen und seltener, unregelmäßig und schwächer nach der abendlichen Medikation auf.

Die Beschwerden erreichten meist innerhalb von 5 - 10 Minuten ihr Maximum und verschwanden allmählich im Laufe von 50 - 120 Minuten (Extremgrenzen 30 - 160 Minuten). Nur während dieses Zeitabschnittes ließen sich auch die unten angegebenen neurologischen Befunde erheben.

Nach Abklingen dieser "akuten Wirkungsphase" blieben jedoch stets folgende Erscheinungen, die meist den ganzen Tag über anhielten, bestehen:

2. Müdigkeit

Abneigung gegen geistige Arbeit

Konzentrationsschwäche und Verminderung der geistigen Auffassungskraft (registriert bei Lehrbuch- und Zeitschriftenlektüre, Aufnahme von Patienten-anamnesen und belehrenden Gesprächen bei den Krankenvisiten).

An weiteren Empfindungen, die zwar einen deutlichen Zusammenhang mit der Medikation zeigten, aber nur unregelmäßig und auch nicht bei allen sechs Probanden auftraten, sind zu nennen:

3. Akkomodationsstörungen (geprüft an Leseproben) bei 5 Versuchspersonen, besonders in der höchsten Dosierungsstufe;

Parästhesieartige Erscheinungen an der Beugeseite von Ober- und Unterschenkeln bei 3 Versuchspersonen, besonders stark am Tag 9;

Nausea bei 3 Versuchspersonen, besonders ausgeprägt am Tag 5;

Schüttelfrost bei 2 Versuchspersonen nur einmal am Tag 5 bei Beginn der Übelkeit auftretend und nach wenigen Minuten abklingend;

Druckgefühl im Schädel bei 2 Versuchspersonen;

Gefühl von Gelassenheit und angenehmer innerer Ruhe bei 2 Versuchspersonen ziemlich regelmäßig an den Tagen 5' - 12'. Zu dieser Empfindung ist zu bemerken, daß sie gleichzeitig mit den unter 1. und 2. genannten Erscheinungen auftrat, obwohl diese bei den beiden betreffenden Versuchspersonen offensichtlich ebenso stark waren wie bei den übrigen 4 Probanden.

Am Tag F (bzw. F'), also unmittelbar nach Beendigung der Medikation, trat bei allen Probanden wieder volles Wohlbefinden ein.

2 Versuchspersonen registrierten die unter 1. genannten Empfindungen in sehr schwacher Form bereits in der ersten Dosierungsstufe, und zwar besonders deutlich nach Einnahme der allerersten 50-mg-Dosis. Während bei Versuchsperson 1 dieser Effekt nur am ersten Tag auftrat, zeigten sich die Erscheinungen bei Versuchsperson 2 an allen vier Tagen nach jeder Medikation.

Wie aus den meist sehr genauen und detaillierten Angaben der Probandenprotokolle und aus den Tagebuchaufzeichnungen des Autors hervorgeht, ließen sich bezüglich zeitlichen Auftretens und Verlaufes sowie Intensität der Erscheinungen nach der Medikamenteneinnahme keine ganz strengen Gesetzmäßigkeiten ableiten. Selbst bei ein und demselben Probanden traten die Symptome im Anschluß an die Medikation einmal rasch, ein anderes Mal stark verzögert, heftig oder schwach, kurzdauernd oder langanhaltend auf. Ein extremes Beispiel für diese unterschiedlichen Reaktionsweisen lieferte eine Versuchsperson, bei der am 3. Tag der 2. Dosierungsstufe (Tag 7') keine neurologischen Zeichen und angeblich auch keine Mißempfindungen auftraten. Diese Variationen im Wirkungsbild dürften sich mindestens teilweise so deuten lassen, daß die stets im Abstand von 10 - 30 Minuten nach Verabreichung des Präparates eingenommenen Mahlzeiten die Resorption der Dragées unterschiedlich beeinflussten. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte sich aus gelegentlichen Verletzungen des Nüchternheitsgebotes vor der Medikation ergeben.

In der 2. Dosierungsstufe waren die Erscheinungen nach der Mittagsmedikation (100 mg) meist stärker als nach der gleich großen Dosis am Morgen. In der 3. Dosierungsstufe erschienen die Wirkungen der mittags verabreichten 100-mg-Dosis und der morgendlichen 150-mg-Dosis meist gleich intensiv. Diese Beobachtung könnte auf einen Summierungseffekt der ersten beiden im Abstand von 225 Minuten verabreichten Tagesdosen hindeuten. Die 330 Minuten nach der Mittagsmedikation applizierte Abenddosis zeitigte keine derartigen Erscheinungen.

Angesichts der oben beschriebenen Schwankungen in der Wirkungsintensität nach den einzelnen Medikationen besitzen diese Beobachtungen jedoch keinen wesentlichen Aussagewert, sondern sind nur als Hinweis anzusehen.

Diese Einschränkung gilt noch mehr für eine Wahrnehmung des Autors, die zwar in den Probandenprotokollen keinen Niederschlag gefunden hat, aber dennoch erwähnt werden soll:

Aus seinen Erfahrungen bei Selbstversuchen, aus seinen täglichen Aufzeichnungen über die Probandenreaktionen, aus den Schilderungen der beiden Versuchspersonen, bei denen bereits in der niedrigsten Dosierungsstufe Empfindungen auftraten, aus den besonders heftigen Reaktionen dreier Versuchspersonen mit stärkerer Übelkeit und Schüttelfrost am Tag 5 und aus Angaben im Abschlußbericht eines Probanden gewann der Autor den Eindruck, daß die subjektiven Erscheinungen innerhalb jeder Dosierungsstufe häufig jeweils am ersten Tag (nach der Morgen- und/oder Mittagsmedikation) stärker und am vierten, mitunter schon am dritten Tag, schwächer als durchschnittlich auftraten. Diese Beobachtung gibt einen Hinweis auf den im Tierversuch bereits nachgewiesenen Gewöhnungseffekt.

Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen:

Synchron mit den oben unter 1. angegebenen Mißempfindungen wurden in der 2. und 3. Dosierungsstufe (Dos. stufe) folgende Abweichungen von den physiologischen Normen beobachtet:

- | | |
|---------------|--|
| 1. Nystagmus: | (mittel- bis grobschlägig, horizontal stärker als vertikal) |
| bei 1 Vp | in der 2. und 3. Dos.stufe regelmäßig bedeutende Verstärkung eines schon vor Medikationsbeginn festgestellten Nystagmus |
| bei 2 Vpn | in der 3. Dos.stufe nahezu regelmäßiges Auftreten |
| bei 1 Vp | in der 3. Dos.stufe arrhythmisch grobschlägig zitternde Bulbusbewegungen bei der Nystagmusprüfung und hochgradige Convergenschwäche. |

2. Koordinationsstörungen:

Romberg'scher Versuch bei geschlossenen Augen

- | | |
|-----------|--|
| bei 1 Vp | in der 2. Dos.stufe leichtes Schwanken
in der 3. Dos.stufe leichtes bis starkes Schwanken |
| bei 2 Vpn | in der 3. Dos.stufe meist starkes Schwanken |
| bei 2 Vpn | in der 3. Dos.stufe gelegentlich das Gefühl, daß zum |

Beibehalten des sicheren Standes erheblich mehr Anstrengung erforderlich sei als gewöhnlich.

"Blindgang auf der weißen Linie"

bei 1 Vp	in der 2. Dos. stufe leichtes Schwanken in der 3. Dos. stufe starkes Schwanken
bei 1 Vp	in der 3. Dos. stufe Taumeln
bei 1 Vp	in der 3. Dos. stufe starkes Schwanken
bei 1 Vp	in der 3. Dos. stufe starkes Schwanken am Tag 11; an den übrigen Tagen sowie am Tag 5 nur Empfindung erschwerten Gehens.
bei 1 Vp	in der 3. Dos. stufe leichtes Schwanken am Tag 9; am Tag 11 Empfindung erschwerten Gehens.

Finger-Finger- und Finger-Nase-Versuch

bei 1 Vp	in der 3. Dos. stufe regelmäßig deutliche Unsicherheit
bei 1 Vp	an den Tagen 5, 9, 12 andeutungsweise Unsicherheit

Nur bei einer Versuchsperson konnten keinerlei neurologische Symptome festgestellt werden. Das Körpergewicht dieser Versuchsperson lag mit 97 kg weit über dem Durchschnittsgewicht von 75,2 kg der sechs Probanden. Allerdings zeigte auch die bei weitem leichteste Versuchsperson (Körpergewicht 65 kg) im Gegensatz zu den übrigen vier Probanden nur minimale und nur einmal deutlich zu beobachtende neurologische Störungen. Bezüglich der Intensität der Mißempfindungen unterschieden sich die Reaktionen dieser beiden Versuchsteilnehmer jedoch nicht von denen der übrigen.

Die routinemäßig durchgeführten neurologischen Kontrolluntersuchungen zeigten, soweit sie nicht in einen Zeitabschnitt der akuten Medikamentwirkung fielen, keine auffällig vom Aufnahmebefund abweichenden Merkmale.

Ergebnisse der experimentalpsychologischen Untersuchungen:

Nur an den Versuchstagen 8 und 12 (bzw. 8' und 12'), an denen die Versuchsteilnehmer unter Einwirkung des Originalpräparates standen, machten die Probanden jeweils unmittelbar nach Beendigung des Testprogrammes meist spontan folgende Angaben:

5 Versuchspersonen hatten übereinstimmend die Empfindung einer meist starken Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit speziell bei dem Konzentrationsleistungstest (durchgeführt zwischen 140 und 170 Minuten nach der Mittagsmedi-

kation, also durchschnittlich kurz nach Abklingen oder während des Abklinsens der akuten Mißempfindungen). Alle 5 Versuchspersonen vermuteten eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung ihrer Testleistung infolge von Konzentrationsschwierigkeiten. 3 Versuchspersonen schilderten dabei den Verlauf ihrer Konzentrationsschwäche während der 30 Minuten dauernden Rechentätigkeit teils als "rhythmisch wellenförmig", teils als "unregelmäßig schubweise".

3 Versuchspersonen hatten auch den Eindruck eines Leistungsabfalles bei dem 120 - 130 Minuten nach der Mittagsmedikation durchgeführten Konzentrationsverlaufftest "d 2".

1 Versuchsperson gab an beiden Testtagen an, daß starke Akkomodationsstörungen ihre Testleistung bei den Tests d2, KLT und insbesondere beim Einfädeltest beeinträchtigt hätten.

1 Versuchsperson registrierte am Tag 8' beim Einfädeltest "eine ruhigere Hand als gewöhnlich".

Diese subjektiven Wahrnehmungen fanden jedoch, von Ausnahmen abgesehen, keinen Niederschlag in den Testergebnissen.

Nur bei einem Probanden, bei dem nach seinen eigenen Aussagen und nach Beobachtung des Autors die Mißempfindungen meist besonders stark auftraten, zeigte sich an beiden Versuchstagen bei dem Test d2 und bei dem KLT ein starker Leistungsabfall.

Bei der Versuchsperson, die an den Tagen 8' und 12' Akkomodationsstörungen meldete, zeigte sich lediglich am Tag 12' beim Einfädeltest eine auffällig verschlechterte Leistung.

Die übrigen Ergebnisse lassen keine deutliche Beeinträchtigung der Testleistungen durch Medikamentwirkungen erkennen. Mit den benutzten Methoden konnten somit, von den genannten Ausnahmen abgesehen, im Zeitraum der abklingenden subjektiven Erscheinungen, nämlich 110-170 Minuten nach der Medikation, keine eindeutigen Einflüsse des Präparates auf die geprüften psychologischen und psychomotorischen Leistungen nachgewiesen werden.

Ergebnisse der täglichen Blutdruck-, Pulsfrequenz-, Körpertemperatur- und Kraftmessungen

Bei einem Probanden lagen an den Tagen 5' - 12', während derer das Originalpräparat verabreicht wurde, die Durchschnittswerte von Blutdruck, Pulsfrequenz und Temperatur durchgehend bei allen vier Tagesmessungen eindeutig höher als an den entsprechenden Tagen der Placeboperiode und zwar: RR +5 mm Hg, Puls +7/min, Temperatur +0,13° C.

Aus dem vorhandenen Informationsmaterial ergibt sich keine Erklärung für diese Probandenreaktion, so auch nicht aus dem Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen der übrigen Versuchspersonen; denn bei diesen ergaben sich weder aus den täglichen Routinemessungen noch aus den sporadisch in den Phasen der akut auftretenden Mißempfindungen häufig vorgenommenen Temperatur- und Kreislaufmessungen einschließlich Schellong-Stehversuchen nennenswerte Befunde.

Auch die dynamometrischen Werte waren unauffällig.

Ergebnisse der übrigen Untersuchungen

Bei folgenden Untersuchungen zeigten sich keine eindeutigen Arzneimittelleffekte oder deutliche Tendenzen:

direkte internistische Untersuchungen einschließlich Kreislaufprüfung nach Schellong

Elektrokardiogramm

Laboruntersuchungen (blutchemische Untersuchungen, Blut- und Urinuntersuchungen)

PRÄPARAT B

Bei keiner der im Laufe des Versuches angestellten Untersuchungen zeigten sich Veränderungen gegenüber dem Anfangsbefund, die in einen Zusammenhang mit der Medikation gebracht werden könnten.

Zu den von den Probanden während des Versuches registrierten Mißempfindungen:

Auch die von den einzelnen Probanden protokollierten Mißempfindungen lassen aus folgenden Gründen keinen Zusammenhang mit der Medikation vermuten:

1. Die öfter aufgetretenen Mißempfindungen erstreckten sich bei sämtlichen Versuchspersonen diffus über beide Medikationsperioden und zeigten weder einen Zusammenhang mit der Dosishöhe noch mit den Uhrzeiten, zu denen das Medikament (bzw. das Scheinpräparat) täglich verabfolgt wurde.
2. Fast alle wesentlichen von den einzelnen Versuchspersonen angegebenen Mißempfindungen waren bereits vor Versuchsbeginn als mehr oder weniger häufig auftretend bekannt.
3. Bezüglich der Qualität der Mißempfindungen divergierten die Angaben der sechs Probanden erheblich. Als einzige Beschwerden, die bei allen Versuchspersonen häufig auftraten, sind Müdigkeit und eine gewisse Konzentrationsschwäche zu nennen. Aber auch hierbei lassen sich keine Gemeinsamkeiten im zeitlichen Auftreten und Ablauf erkennen.

Alle übrigen empfundenen Beschwerden traten wiederholt nur immer bei ein und demselben Individuum auf und wurden von den anderen Versuchspersonen nur selten oder nie wahrgenommen. Als solche Mißempfindungen sind zu nennen: Druckgefühl im Schädel, Kopfschmerz, Druck- oder Entzündungsgefühl in den Augen, fraglich gesteigerte Lichtempfindlichkeit, andeutungsweise Schwindelgefühl, Bauchschmerzen. Die genannten Mißempfindungen traten fast ausschließlich nur in sehr schwacher Form auf.

Schließlich sei noch bemerkt, daß der Autor im Laufe eines Selbstversuches unter denselben Nüchternheitsbedingungen und zu den gleichen Uhrzeiten wie die Probanden an einem Tage 390 mg des Präparates auf drei Einzeldosen verteilt einnahm. Dabei traten ebenfalls keine subjektiven Erscheinungen auf.

Erörterungen zu den Untersuchungsbefunden von Präparat B

Nachfolgend sollen einige Deutungsmöglichkeiten für das Ausbleiben von faßbaren Medikamentwirkungen bei der mit Präparat B durchgeführten Verträglichkeitsprüfung genannt werden:

1. Die benutzte Versuchsanordnung war zu wenig empfindlich, um eventuell aufgetretene schwache Medikamentwirkungen zu erfassen.
2. Das Präparat verändert vorwiegend physiologische Funktionen, deren Untersuchung nicht vorgesehen war und nicht erfolgte.
3. Die Substanz entfaltet deutlich hervortretende Wirkungen nur an pathologisch veränderten körperlichen Funktionen.
4. In der verwendeten galenischen Darreichungsform wird das Präparat unvollständig aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert. Eine Methode zum Nachweis der Verbindung in den Körperflüssigkeiten oder im Stuhl war zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung noch nicht ausgearbeitet. Zur Klärung dieser Frage dürfte eine parenterale Verabreichung angebracht erscheinen, zumal sich im Tierexperiment erhebliche Wirkungsunterschiede zwischen oraler und intravenöser Applikationsweise zeigten.
5. Das Präparat ist beim Menschen auf Grund von artspezifischen Unterschieden im Metabolismus nur schwach wirksam, so daß die verabfolgten niedrigen Dosen keine über den Placebobereich hinausgehenden Wirkungen entfalten konnten.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, daß das Ausbleiben von registrierbaren Wirkungen bei den angestellten Untersuchungen nicht einmal eine vorläufig abgeschlossene Beurteilung der akuten Verträglichkeit des Präparates zuläßt.

ERFAHRUNGEN BEI DER DURCHFÜHRUNG UND KRITISCHE BEMERKUNGEN

Zur Anwerbung und Auswahl der Versuchspersonen

Auf den Aushang hin holten 38 männliche und 14 weibliche Studenten die telefonische Auskunft ein.

Nur ungefähr 10 bis 12 von den insgesamt 52 Interessenten hatten, soweit den Telefongesprächen zu entnehmen war, aus dem im Plakattext enthaltenen Ausdruck "Teilnahme an einer Arzneimittelprüfung" sich entweder gar keine oder eine falsche Vorstellung gemacht, indem einige meinten, es handele sich um ein pharmakologisches Examen, während andere annahmen, daß ein Teil der Dienstzeit mit irgendwelchen Laborarbeiten ausgefüllt sei. Die Tatsache, daß der größte Teil der Interessenten den absichtlich nicht ganz eindeutig formulierten Werbetext zutreffend deutete, läßt darauf schließen, daß vielen Studenten solche Probandentätigkeiten nicht unbekannt waren.

Von den 38 männlichen Interessenten schieden 18 aus verschiedenen Gründen aus:

- 6 Studenten scheuten das gesundheitliche Risiko
- 4 Studenten wurden wegen abgelaufener oder kurrenter Organerkrankungen ausgeschlossen
- 4 Studenten erschienen aus unbekannten Gründen nicht zur vereinbarten mündlichen Besprechung
- 3 Studenten wollten nicht auf ein freies Wochenende verzichten
- 1 Student war nicht bereit auf regelmäßigen Alkoholgenuß zu verzichten,

Aus dem Kreis der 20 endgültigen männlichen Bewerber wurden nach der persönlichen Vorstellung noch 3 dem Autor als wenig zuverlässig erscheinende Studenten ausgeschlossen. Die übrigen 17 Bewerber, aus deren Mitte die 12 Probanden und 3 Reserveanwärter hervorgingen, entsprachen nach Meinung des Autors in ausreichendem Maße den oben als Hauptkriterium für die Versuchseignung genannten, geistigen, charakterlichen und gesundheitlichen Anforderungen.

Insoweit zeigte sich zunächst die Anzahl der Anmeldungen als ausreichend. Aber die darüber hinaus angestrebte Übereinstimmung einiger individueller Eigenschaften wie Körpergewicht, Rauchgewohnheiten u. a. zur Erzielung eines homogenen Blockes ließ sich nicht verwirklichen, da zu diesem Zweck die Anzahl der Bewerber zu gering war. So mußten in die Prüfungsgruppe A aufgenommen werden:

3 mäßige Raucher; 3 maßvolle aber regelmäßige Alkoholkonsumenten; 3 an täglichen Coffeingenuß Gewöhnte; 1 Student, dessen Körpergewicht mit 97 kg um 22 kg über dem durchschnittlichen Körpergewicht der Gruppe lag; ein

Proband, der sich erst im 2. Studiensemester befand.

Für die Prüfungsgruppe B ergab sich, abgesehen von der bereits oben erläuterten unbeabsichtigten Aufnahme eines weiblichen Probanden, ein vergleichsweise günstigeres Bild:

1 Raucher, 1 gewohnheitsmäßiger Kaffeetrinker; 2 Studenten aus niedrigen Fachsemestern.

Eine Störung der Gruppeneinheitlichkeit durch vorausgegangene Medikamenteneinnahme war nicht festzustellen.

Wie beabsichtigt, war der materielle Anreiz in Form des Taschengeldes tatsächlich so gering, daß er nach Beobachtung des Autors außer den nur nach Gelderwerb Strebenden auch alle jene Interessenten ausschloß, die wegen des erklärten oder vorgestellten Risikos bedenklich wurden, indem diese von einer endgültigen Bewerbung Abstand nahmen.

Ebenfalls als Folge des bewußt niedrig gehaltenen Taschengeldes ist aber wohl auch die zu geringe Zahl von Bewerbern anzusehen. Der dadurch erzwungene Verzicht auf einen weitgehend homogenen Block von Versuchspersonen ist ein Nachteil, der höher zu bewerten ist als der gleichzeitig erzielte Vorteil, den die gelungene Ausschaltung der oben als unerwünscht charakterisierten Probandentypen bedeutet. Es wäre daher vorteilhafter gewesen, durch ein höheres, aber im Sinne der Planung noch zweckentsprechendes Taschengeldangebot zu versuchen, die Zahl der Bewerber zu erhöhen.

Wie bereits an anderer Stelle geschildert, stellten sich die Sicherheitsvorkehrungen, die für den Fall eines Ausscheidens von Probanden vor oder bei Versuchsbeginn getroffen worden waren, als unzulänglich heraus, indem zwei der drei in Reserve gehaltenen Anwärter entgegen ihrem Versprechen sich nicht bis zum vereinbarten Termin bereitgehalten hatten. Das Risiko eines solchen Versagens hätte sich wohl herabsetzen lassen durch Inaussichtstellung eines der Ungewißheit Rechnung tragenden höheren Taschengeldes in Verbindung mit der Vereinbarung einer Konventionalstrafe bei Nichteinhaltung der Zusage des Bewerbers.

Jeweils kurz vor Abschluß des Versuches wurden die Famuli nach den Gründen für ihre Teilnahme an der Arzneimittelpflichtprüfung gefragt. Zehn Probanden gaben an, daß die Famulaturmöglichkeit in Verbindung mit den gebotenen materiellen Annehmlichkeiten ausschlaggebend für ihre Entscheidung gewesen sei. Diese Angaben deckten sich genau mit dem bei der Anwerbung beabsichtigten Anreiz.

Eine weitere Erfahrung zeigte, daß tatsächlich die Anzahl von sechs Probanden die höchste war, die von dem Untersucher gewissenhaft betreut werden konnte. Das zeigte sich besonders bei der Prüfung des Präparates A, wenn im akuten Wirkungsstadium drei Probanden nach Möglichkeit gleichzeitig zu beobachten und zu untersuchen waren. Eine größere Anzahl von Probanden hätte auch die Leistungskapazität

des Kliniklabors entschieden überschritten. Außerdem stellte sich im Laufe der Prüfung heraus, daß auf der insgesamt 110 Betten umfassenden internen Abteilung ein Ausfall von mehr als sechs Krankenbetten über längere Zeit kaum tragbar gewesen wäre.

Die Probanden waren entsprechend ihrer Zusage im allgemeinen nach kleinen Eingewöhnungsschwierigkeiten offensichtlich bemüht, den Anforderungen des Versuches durch Zuverlässigkeit und Pünktlichkeit gerecht zu werden.

Die Zusammenarbeit zwischen Famuli, Stationsärzten und Autor gestaltete sich zufriedenstellend. Jedoch zeigten sich hinsichtlich der Tätigkeit auch Schwierigkeiten. So empfanden sieben Famuli, die sich auch besonders eifrig der Famulaturtätigkeit widmeten, die einander widerstreitenden Ansprüche von festgefügttem Zeitplan der Prüfung und dem verhältnismäßig unregelmäßigen Krankenstationsbetrieb als unangenehm und der Famulatur abträglich.

Besonders die tägliche Mittagsmedikation, die meist in den Zeitraum der Krankenvisiten fiel, störte die Famulaturtätigkeit. Hingegen wurden die Routineuntersuchungen mit gestaffelten Zeitplänen an den Tagen vom Typ C und E als weniger hinderlich empfunden. Die Probanden der Gruppe A waren zusätzlich acht Tage lang, während derer die Mißempfindungen auftraten, durch häufige sporadisch durchgeführte Untersuchungen, durch Meldung und Protokollieren der subjektiven Erscheinungen und auch infolge ihres teilweise erheblich beeinträchtigten Allgemeinbefindens in der Ausübung ihres Stationsdienstes behindert. Speziell diese Beeinträchtigung der Famulaturtätigkeit wurde aber mit aner kennenswertem Gleichmut hingenommen.

Da die Famuli jedoch in der Klinik wohnten, stand diesen Einschränkungen der Famulatur andererseits die Möglichkeit gegenüber, nach dem offiziellen Dienstschluß und an Wochenenden ihre praktischen Kenntnisse in der regen Unfallambulanz zu erweitern, sich einem nachtdiensthabenden Internisten anzuschließen oder sich auf der geburtshilflichen Station zu betätigen. Außerdem nahm sich der Prüfungsleiter, der Universitätslehrer ist, der Probanden in besonderer Weise an, indem er die klinischen Visiten häufig zu Lehrgesprächen erweiterte und darüber hinaus für die an der Arzneimittelprüfung beteiligten Famuli zu vorher vereinbarten Zeiten kleine theoretische Kolloquien abhielt. Auf diese Weise hatten die wirklich interessierten Famuli ausreichend Gelegenheit, die durch Ansprüche der Arzneimittelprüfung verursachte Beschneidung der Famulatur auszugleichen. Erfahrungsgemäß hängt der Gewinn einer jeden Famulatur wesentlich von der persönlichen Initiative des Studierenden ab.

Diese Erfahrungen und Feststellungen geben Anlaß, auf einen Schwerpunkt der Organisation, nämlich die Verbindung von Arzneimittelprüfung und Famulatur, nochmals kritisch zurückzublicken:

Wie oben gezeigt, kann die Behinderung der Famulatur insgesamt bei richtigem Verhalten der Probanden nicht als schwerwiegend bezeichnet werden. Was andererseits die Verträglichkeitsprüfung betrifft, so haben sich bei der Durchführung keine nennenswerten Beeinträchtigungen durch die Famulaturtätigkeit ergeben, die das bereits eingeplante und daher erträgliche Maß überschritten hätten. Somit läßt sich abschließend sagen, daß die von der Verbindung beider Tätigkeiten erwarteten Vorteile eingetreten sind.

Zur zeitlichen Koordinierung einiger Untersuchungen

Hingewiesen werden soll auf Untersuchungen, die aus besonderen Gründen nicht so eingeplant werden konnten, wie einem optimalen Erfolg entsprochen hätte.

Die dritte, Blutdruck-, Puls- und Temperaturmessung sowie die psychophysischen Leistungstests wurden im Anschluß an die Einnahme der Hauptmahlzeit durchgeführt. Dieser Zeitpunkt war insofern ungünstig gewählt, als die nach reichlichen Mahlzeiten auftretende individuell sehr verschieden stark ausgeprägte trophotrope Reaktionslage des vegetativen Nervensystems ("venter-plenus-Effekt") gewisse feinere, akut im Anschluß an die Mittagsmedikation auftretende Arzneieffekte so überlagern konnte, daß diese aus den Meßergebnissen nicht mehr ablesbar waren. Daraus folgte daher eine Herabsetzung der Methodenempfindlichkeit. Von einer an sich vorteilhaft erscheinenden Verlegung dieser Untersuchungen auf die Zeit nach der Morgenmedikation wurde jedoch abgesehen, um die Famulaturtätigkeit in den Vormittagsstunden nicht zu stören.

Da die Blutproben erst 14 Stunden nach der Abendmedikation entnommen wurden, konnten nur langanhaltende medikamentbedingte Veränderungen der untersuchten Größen sichtbar gemacht werden. Diese Kontrolle reicht im allgemeinen zur Erfassung von groben toxischen Effekten aus. Zur Registrierung von eventuellen flüchtigen, pharmakodynamischen Wirkungen auf die Serumspiegel von Glukose, Ionen, Cholesterin u. a. wäre es jedoch wünschenswert gewesen, bestimmte blutchemische Untersuchungen oder das gesamte "große Untersuchungsprogramm" 60 bis 90 Minuten nach der Morgenmedikation vorzunehmen. Dieser Vorschlag ließ sich hauptsächlich wegen der später noch zu besprechenden schwierigen Personallage im Kliniklabor nicht verwirklichen.

Zu den neurologischen Untersuchungen

Der Versuch einer quantitativen Feststellung von Ergebnisgrößen wurde nur bei der Untersuchung der absoluten Muskelkraft mit Hilfe eines Dynamometers unternommen.

Bei anderen Untersuchungen mußten die Reaktionen durch vergleichende Beobachtungen beurteilt werden. Während dies bei den Koordinationsprüfungen relativ genau möglich war, hätten besonders bei der Untersuchung der physiologischen

Reflexe nur größere Veränderungen der Reflexstärke zuverlässig festgestellt werden können. Derartige stärkere Medikamentwirkungen auf das Reflexgeschehen wurden bei beiden Versuchspräparaten aber nicht beobachtet. Da ein Einfluß dieser beiden Substanzen auf die spinalen Reflexe nicht unwahrscheinlich war, wäre die Anwendung einer empfindlicheren Meßmethode bei der Reflexprüfung wertvoll gewesen.

Zur Methode der Körpertemperaturmessung

Die angewandte orale Temperaturmeßmethode erwies sich als zu empfindlich. Besonders bei der Untersuchung des Präparates A, das im Tierversuch eine leicht temperatursenkende Wirkung gezeigt hatte, wäre es wichtig gewesen, auch geringfügige Temperaturschwankungen zuverlässig zu registrieren. Dazu wäre die Anwendung eines Thermoelementes erforderlich gewesen.

Zu den Blutdruck-, Pulsfrequenz- und Muskelkraftmessungen

Die mindestens fünfminütige Liegezeit vor Beginn der Blutdruckmessungen wurde, abgesehen von wenigen Ausnahmen, offensichtlich eingehalten. Damit schienen von der somatischen Seite her ausreichend konstante Versuchsbedingungen gegeben zu sein; aber die gleichzeitig beabsichtigte Entspannung brachte die Ruhelage nicht, denn die Ausschaltung von psychogenen Blutdruckschwankungen gelang dadurch nicht. So ergaben sich z. B. häufig deutlich erhöhte Meßwerte, wenn sich zwei zusammenwohnende Versuchspersonen vor Beginn der Messungen angeregt miteinander unterhalten hatten. Feine pharmakodynamische Wirkungen auf den Blutdruck konnten daher mit dieser Versuchsanordnung nicht erfaßt werden. Dies gilt auch für die Pulsfrequenzmessung, bei der außerdem noch eine andere mögliche Fehlerquelle in Kauf genommen wurde:

Der Rundgang durch die drei Zimmer sollte nur wenig Zeit beanspruchen, um möglichst einheitliche Versuchsbedingungen zu erreichen. Aus Zeitersparnisgründen bestimmte daher jeder Proband seine Pulsfrequenz selbst. Dieser Regelung lag die Überlegung zugrunde, daß der Proband in 60 Sekunden die Pulsschläge genauer auszählen konnte als der Autor in 15 Sekunden. Ein Nachteil hierbei war, daß die vorausgesetzte Zuverlässigkeit der Probanden nicht nachprüfbar war.

Die Dynamometrie gestattete ebenfalls nur die Registrierung starker Veränderungen der absoluten Muskelkraft. Obwohl nämlich auf eine möglichst einheitliche und konstante Handhaltung bei der Bedienung des Dynamometers geachtet wurde, konnte nicht verhindert werden, daß das Gerät einmal "günstig", ein anderes Mal "ungünstig in der Hand lag". Diese kleinen Unterschiede in der Handhabung des Apparates beeinflussten die Meßergebnisse z. T. deutlich und setzten damit die Zuverlässigkeit der Meßmethode herab.

Zu den Laboruntersuchungen

Zum Zeitpunkt der an die Semesterferien gebundenen Verträglichkeitsprüfungen waren mehrere Laboranten durch Urlaub und Krankheit ausgefallen. Auf diese personellen Gegebenheiten mußte daher das Untersuchungsprogramm abgestellt werden.

Ursprünglich war geplant, mit Ausnahme von Hämatokrit und Elektrophorese bei jeder Blutentnahme das "große Untersuchungsprogramm" durchzuführen. Bei den Anfangsuntersuchungen an den Tagen A und B zeigte sich jedoch, daß infolge der personellen Lage die Bewältigung dieses Programmes bei sechs Probanden nur durch zahlreiche Überstunden der Laboranten möglich war.

Die Laboruntersuchungen an den Versuchstagen Typ C mußten daher auf die toxicologisch wichtigsten Kontrolluntersuchungen der nach ZBINDEN, ABRAMS und BAGDON (55, 56, 57) in diesem Prüfungsstadium besonders aufmerksam zu überwachenden Organsysteme Leber, Niere, und hämopoetisches System beschränkt werden. Da das ausführliche Untersuchungsprogramm auf diese Weise im Anschluß an die Aufnahmeuntersuchungen nur an den Tagen F und F' wiederholt wurde, büßte es einen großen Teil seines Aussagewertes ein.

Auch der Umfang des "großen Untersuchungsprogrammes" muß also unzulänglich bezeichnet werden. Ebenfalls auf Grund der angespannten Personallage mußte nämlich auf die Einbeziehung eines Blutgerinnungsstatus und von Hämolysatests in den Untersuchungsplan verzichtet werden. Es war in diesem Zusammenhang nicht einmal möglich, die in der Klinik routinemäßig durchgeführte Thromboplastinzeitbestimmung, die nur Störungen der zweiten Blutgerinnungsphase anzeigt, durch einen den Anforderungen der Arzneimittelpfprüfung besser entsprechenden empfindlichen Globaltest, wie z. B. die Heparinrecalcifizierungszeitbestimmung zu ersetzen.

Da die routinemäßig durchgeführte Ausscheidungsurographie den Probanden wegen der damit verbundenen Röntgenstrahlenbelastung nicht zugemutet werden konnte, führte man anläßlich der Arzneimittelpfprüfung zur Untersuchung der tubulären Ausscheidungsfunktion der Niere den Phenolsulphophthalein-Test im Labor ein. Wegen des Laborpersonalmangels wurde der Test entgegen der ursprünglichen Planung nur an den Tagen B und F' durchgeführt. Da aus demselben Grund auch nicht genügend Zeit zur methodischen Einarbeitung eines Laboranten verfügbar war, wiesen die wenigen ermittelten Werte eine so große Streuung auf, daß ihnen kein Informationswert zugemessen werden konnte.

Eine große Streubreite wiesen auch die Serum-Eisenwerte auf. Dieser Umstand ist wahrscheinlich auf methodische Bestimmungsmängel zurückzuführen, denn die Werte lagen weit häufiger unterhalb als oberhalb des Normbereiches, während eine fehlerhafte Blutentnahme stets einen Anstieg des Wertes verursacht.

Das methodische Versagen gerade dieser Untersuchung ist deshalb schwerwiegend, weil nach ERSLEV, WINTROBE (14), RUBIN, WEISBERGER und CLARK (47) ein Anstieg des Serumeisenspiegels eine Erythropoesehemmung bereits anzeigt, bevor diese im Blutbild sichtbar wird.

Abgesehen von der mangelhaften Serum-Eisenbestimmungsmethode, die offensichtlich auf ein apparatives Versagen zurückzuführen war, ließen sich alle übrigen bei den Laboruntersuchungen aufgetretenen Schwierigkeiten also als eine Folge des akuten Laborpersonalmangels ansehen. Durch die vorsorgliche Einstellung eines zusätzlichen Laboranten hätten sich diese Mängel vermeiden lassen.

Zur Registrierungsmethode der subjektiven Erscheinungen

Nach Ausführungen von GREENBLATT (19) und V. EIFF (13) hat sich bei der Untersuchung von subjektiven Reaktionen in klinischen Arzneimittelversuchen das Erhebungsprinzip des Fragebogens am besten bewährt. Im vorliegenden Fall wurde versucht, eine dem Intelligenz- und Reifegrad der Probanden angemessene Form der Befragung zu finden.

In beiden Prüfungen erwies sich das Formblatt als brauchbare Vorlage zur Anfertigung der Tagesprotokolle. Das angewandte System der Befragung gestattete, besonders von den Probanden der Gruppe A sehr genaue und systematische Angaben über die regelmäßig auftretenden medikamentabhängigen Mißempfindungen zu erhalten.

Im Verlauf der Prüfungen stellten sich keine wesentlichen Mängel bei dieser Registrierungsmethode heraus.

Zu den experimentalpsychologischen Untersuchungen

Von den verwendeten Testmethoden zeigte der Fallstabtest praktisch keinen Übungseffekt, während der Übungsgewinn bei den übrigen Tests, abgesehen vom Schraffiertest, stark ausgeprägt war. Wie erwartet, war der Leistungszuwachs bei der ersten Testwiederholung im allgemeinen am größten, war aber bis zur siebenten Testwiederholung bei den meisten Versuchsteilnehmern noch deutlich vorhanden.

Der Test d2, bei dem wegen starken Übungsfortschrittes die Durchführungsbestimmungen nach der zweiten Testwiederholung abgeändert werden mußten, indem die pro Testzeile zur Verfügung stehende Zeit von 20 Sekunden auf 10 Sekunden verkürzt wurde, erschien dem Autor auf Grund dieser Beobachtung als ungeeignet. Er wurde daher in der Prüfung B nicht mehr verwendet.

Am Tag 12' war bei beiden Probandengruppen im Durchschnitt ein deutlicher Leistungsabfall festzustellen. Dieses Nachlassen des Pflichteifers stand in einem

offensichtlichen Zusammenhang mit dem bevorstehenden Versuchsende.

Einen aufklärenden Hinweis auf die bereits früher erwähnte überraschende Tatsache, daß die bei den Probanden der Gruppe A festgestellte subjektive Beeinträchtigung der psychischen Leistungsfähigkeit sich kaum in den Testergebnissen niederschlug, kann man vielleicht in der folgenden Aussage von zwei Versuchspersonen erblicken: An den beiden kritischen Versuchstagen, so meinten diese, hätten sie sich bei der Lösung der Testaufgaben unwillkürlich ("ganz automatisch") erheblich mehr angestrengt als sonst, um den empfundenen Leistungsabfall so weit wie möglich auszugleichen. Das "Angehen gegen eine Front des Unbehagens und der Konzentrationsschwäche" sei dabei wahrscheinlich ein "fast unbewußter Leistungsansporn" gewesen. Trotzdem hätten beide während und nach den Sitzungen den Eindruck eines Leistungsabfalles gehabt.

Diese Meinung wurde allerdings auf gelegentliches unauffälliges Befragen von den übrigen vier Versuchspersonen, darunter auch einem Probanden, der einen starken objektiven Leistungsabfall gezeigt hatte, nicht geteilt.

Diesem interessant erscheinenden Testergebnis kann jedenfalls kein wesentlicher Aussagewert beigemessen werden, da die Tests in den beiden entscheidenden Dosierungsstufen nur je einmal durchgeführt wurden.

Häufigere Testwiederholungen hätten zwar die Gefahr einer Herabsetzung der Methodenempfindlichkeit mit sich gebracht, jedoch wäre durch eine zweimalige Testdurchführung in jeder Dosierungsstufe mindestens eine minimale Informationssicherheit erreicht worden, die den Wert der experimentalpsychologischen Untersuchungen im Rahmen dieser Verträglichkeitsprüfung gezeigt hätte.

Zur Registrierung der biotropen Witterungseinflüsse

Die biotropen Witterungseinflüsse fanden weder in den Tagesprotokollen der Probanden noch in den Ergebnissen der psychophysischen Leistungstests, der Kreislaufuntersuchungen und der neurologischen Untersuchungen einen deutlichen Niederschlag. Selbst bei den Versuchspersonen, die in der Anamnese "Wetterfähigkeit" angegeben hatten, waren derartige Einflüsse nicht festzustellen.

SCHLUSSBETRACHTUNG

Es war im Rahmen dieser Versuchsplanung nicht möglich, sämtlichen in den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin aufgeführten Forderungen zur Durchführung von Verträglichkeitsprüfungen zu entsprechen.

So fehlte in der Kette der überprüften Organfunktionen besonders die Untersuchung der respiratorischen Funktionen, der inkretorischen Organe und eine ausreichende objektive Kontrolle der Sinnesorganfunktionen.

Auf Untersuchungen des Faeces auf Blut verzichtete man wegen der damit verbundenen jeweiligen mehrtägigen fleischfreien Diät, da diese für die Probanden eine zusätzliche Belastung bedeutet hätte. Außerdem erschienen solche Untersuchungen angesichts der Kürze des Versuches nicht sinnvoll.

Da bei beiden Prüfungspräparaten neuropharmakologische Wirkungen zu erwarten waren, wäre es auch in diesem frühen Prüfungsstadium bereits wünschenswert gewesen, elektroenzephalographische Untersuchungen durchzuführen. Ein solches Vorhaben lag jedoch außerhalb der apparativen Möglichkeiten des Kreiskrankenhauses.

Es erhebt sich daher die Frage, wieweit es gelang, mit den vorgenommenen Prüfungen die gestellte Aufgabe zu lösen.

Da es sich hier um Untersuchungen im Rahmen einer ersten vorklinischen Prüfung handelt, können die Verlautbarungen von ZBINDEN et al. (54, 55, 56, 57) als maßgeblich angesehen werden. In Übereinstimmung mit seinen Hinweisen auf das Prüfungsprogramm für pilot studies konnten die wichtigsten toxicologischen Untersuchungen durchgeführt werden.

Der Gefahr von Ergebnisverfälschungen durch Umwelteinflüsse, Vorurteile oder Placeboeffekte wurde durch entsprechende Versuchskontrollen begegnet.

Ausreichend konstante Versuchsbedingungen und geeignet erscheinende Probanden, die die Empfindlichkeit der Versuchsmethoden bedeutend erhöhen (MODELL 36), waren vorhanden.

Eine weitgehend homogene Struktur der Probandengruppen, die zu einer weiteren Steigerung der Methodenempfindlichkeit beigetragen hätte, ließ sich jedoch nur unvollkommen erreichen. Es zeigte sich auch, daß viele der angewandten Untersuchungsmethoden nicht empfindlich genug waren, um die Registrierung feinerer pharmakodynamischer Wirkungen zu ermöglichen. Diese Tatsache berührt jedoch die Ziele der toxicologischen Untersuchungen kaum, da nach ZBINDEN et al.

(54, 55, 56, 57) in diesem frühen Prüfungsstadium im allgemeinen ohnehin nur

starke direkte toxische Medikamentwirkungen erfaßt werden können.

Es darf daher festgestellt werden, daß die hier gestellte Aufgabe, für die weiteren klinischen Prüfungen eine brauchbare Ausgangsstellung zu schaffen, befriedigend gelöst worden ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, auch in nicht der Universität angehörenden geeigneten Krankenanstalten klinische Prüfungen neuer Arzneimittel vorzunehmen, wurde ein Plan aufgestellt, in einem modernen gut geleiteten Kreiskrankenhaus mittlerer Größe eine Verträglichkeitsprüfung im Rahmen der klinischen Vorprüfung durchzuführen.

Zunächst wurde die Frage der Versuchspersonenauswahl erörtert, und zwar mit dem Ergebnis, daß als Probanden Medizinstudenten herangezogen wurden, die gleichzeitig in der Klinik famulierten.

Die aus den Tierversuchen bekannten Eigenschaften der Versuchssubstanzen wurden wiedergegeben und ihr Wert für eine klinische Vorprüfung erwogen.

Darauf wurde folgender Versuchsplan ausgearbeitet:

Im Verlauf der 28-tägigen Prüfung wurde das Pharmakon in steigender Dosierung 6 freiwilligen organisch gesunden Studenten 12 Tage lang im Überkreuzverfahren und doppelten Blindversuch verabreicht. Dabei wurden körperliche und einige psychische Funktionen systematisch und regelmäßig durch folgende Untersuchungen überwacht; Körpertemperatur-, Puls- und Blutdruckmessungen, EKG-Aufzeichnungen, Laboruntersuchungen, neurologische, internistische und experimental-psychologische Untersuchungen sowie Registrierung von subjektiven Erscheinungen.

Untersucht wurden 2 Pharmaka mit vorwiegend neuropharmakologischen Wirkungsrichtungen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden beschrieben und die gemachten Erfahrungen besprochen, insbesondere die Bewährung der Verbindung von Arzneimittelprüfung und Famulatur und die der sorgfältigen Auswahl der Probanden.

Die gewählte Form der Befragung bei der Registrierung der subjektiven Erscheinungen erwies sich als befriedigend.

Abgesehen davon, daß die psychophysischen Leistungstests infolge zu seltener Durchführung keine verwertbaren Aussagen lieferten, stellten sich im Verlaufe der Prüfungen keine wesentlichen organisatorischen Mängel in der Versuchsplanung heraus.

Herrn Professor Dr. K. STUHLFAUTH möchte ich
für die Überlassung des Themas sowie für seine
Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit
herzlich danken.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BAITSCH: zit. n. KAUFMANN, W., LÖHR, G., WALLER, H. und WINNE, D.
Klinische Pharmakologie. Bericht über ein Klausurgespräch in Titisee
am 25.3.1965. *Arzneim.-Forsch.* 15, 642 (1965)
2. BEYER, K. H.
Transposition of drug studies from laboratory to clinic.
Clin. Pharm. Ther. 1, 274 (1960)
3. BOCK, H.E.: zit. n. KAUFMANN, W., LÖHR, G., WALLER, H. und WINNE, D.
Klinische Pharmakologie. Bericht über ein Klausurgespräch in Titisee am
25.3.1965. *Arzneim.-Forsch.* 15, 638 (1965)
4. BOCK, H.E.
Zur Situation der Klinischen Pharmakologie. *Münch. med. Wschr.* 107,
1681, (1965)
5. BOLLAND, G., HOFMANN, U., VÖLKNER, E. und STRAUBING, S.
Untersuchungen über psycho-physische Einflüsse von Prothipendyl.
Dtsch. Med. J. 11, Nr. 10 (1960)
6. BRICKENKAMP, J.:
Der Test d2. Göttingen: Hogrefe 1962
7. BRODIE, B. B.
Difficulties in extrapolating data on metabolism of drugs from animal to man.
Clin. Pharm. Ther. 3, 374 (1962)
8. BUDAY, P. V., and MARTIN, E. W.
Information needs in clinical testing of drugs. *American Journal of Hospital
Pharmacy* 20, 85 (1963)
9. BUNGE, R.
So entsteht ein Arzneimittel: Entwicklung und Prüfung beim Hersteller. *Thera-
peutische Berichte (Bayer)* 37, 144 (1965)
10. DENGLE: zit. n. KAUFMANN, W., LÖHR, G., WALLER, H. und WINNE, D.
Klinische Pharmakologie. Bericht über ein Klausurgespräch in Titisee am
25.3.1965. *Arzneimittel-Forschung* 15, 641 (1965)
11. DÜKER, H.
Der Konzentrations-Leistungs-Test. Göttingen: Hogrefe 1959
12. DUREMAN, I. E.
Behavioral Patterns of antibarbituric action after 5-phenyl-2-imino-4-oxo-

oxazolidine, amphetamine and coffeine.

Clin. Pharm. Ther. 3, 163, (1962)

13. EIFF, A. W. v.
Planning of a therapeutic comparison by consideration of objective and subjective responses. Method. Inform. Med. 2, 26, (1963)
14. ERSLEY, A. J., and WINTROBE, M. M.
Detection and prevention of drug induced blood dyscrasias.
J. Amer. Med. Ass. 181, 134, (1962)
15. FOX, R. C.
Some social and cultural factors in American Society conducive to medical research on human objects. Pharm. Ther. 1, 423, (1960)
16. FRIEBEL, H.
Das Wagnis der Arzneistoffentwicklung. Therap. Woche, Karlsruhe 1964, 1027
17. GITTER, A. und HEILMEYER, L.
Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen. 8. Auflage. Stuttgart:
G. Fischer 1963, S. 80
18. GRAUBNER, W.
Bewertung und Verhütung klinischer Nebenwirkungen.
Therap. Woche, Karlsruhe 1963, 1021
19. GREENBLATT, M.
Controls in clinical research. Clin. Pharm. Ther. 5, 864, (1964)
20. GRUBER, C. M. Jr.
Interpreting medical data, A. M. A. Arch. Int. Med. 98, 767 (1956)
21. HAAS, E., KREUSCHER, H. und STRICKSTOCK, M.
Vergleichende elektronystagmographische und psychophysische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen mit Thiopental, Methohexital und Phenoxy-essigsäureamid. Anaesthesist 12, 346 (1964)
22. HECHT, G. und GLOXHUBER, C.
Tierexperimentelle Verträglichkeitsprüfung neuer Arzneimittel.
Therapeutische Berichte (Bayer) 37, 150 (1965)
23. HEILMEYER, L.
Nebenwirkungen - Gewissensfrage der Arzneitherapie (zit. n. einem Interview der Bayer-Werke). Therapeutische Berichte (Bayer) 37, 127 (1965)
24. HIPPIUS, H.
Grundriß der psychiatrischen Pharmakotherapie.
(Herausg. Bayer -Werke, Leverkusen, 1965) S. 48

25. JANKE, W.
Untersuchungen zur Frage von Wirkungsunterschieden von Fluphenazin nach
erst- und mehrmaliger Applikation.
Psychopharmakologica 7, Fasc. 5 (1965) S. 349
26. KLOOS, G.
Grundriß der Psychiatrie und Neurologie, 6. Aufl. München:
Müller & Steinicke 1962, S. 77
27. KOHLHAAS, M.
Ärztliche Pflichten bei der Verabreichung neuer Arzneimittel.
Münch. med. Wschr. 106, 2281 (1964)
28. KOHLHAAS, M.: zit. n. KAUFMANN, W., LÖHR, G., WALLER, H. und
WINNE, D.
Klinische Pharmakologie. Bericht über ein Klausurgespräch in Titisee am
25. 3. 1965. *Arzneim.-Forsch.* 15, 651 (1965)
29. KOHLSTAEDT, K. G.
Developing and testing of new drugs by the pharmaceutical industry.
Clin. Pharm. Ther. 1, 192 (1960)
30. KOPPANYI, T.
Some basic principles of comparative pharmacology.
Clin. Pharm. Ther. 1, 7 (1960)
31. KULL, H.
Millionen für den Fortschritt. *Therapeutische Berichte (Bayer)* 37, 136
(1965)
32. KUSCHINSKY, G.
Über die Beurteilung der Wirkung neuer Arzneimittel.
Dtsch. med. Wschr. 1287 (1955)
33. LASAGNA, L. and FELSINGER, J. M. v.
The volunteer subject in research. *Science* 120, 359 (1954)
34. LAURENCE, D. R.
Clinical pharmacology. *Lancet* 1964, 1174
35. MARTINI, P.: zit. n. STURM, A. siehe 50.
36. MODELL, W.
The sensitivity and validity of drug evaluations in man.
Clin. Pharm. Ther. 1, 769 (1960)
37. MODELL, W.
The protean control of clinical pharmacology.
Clin. Pharm. Ther. 4, 371 (1963)

38. MOYER, J. H.
Clinical pharmacology: objectives and general considerations, in:
Nodine, J. H. and Siegler, P. E. (Herausg.): Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation. Chicago: Year Book Medical Publishers 1964. S. 7
39. MÜLLER, SEIFERT, v. KRESS
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. 68. Aufl.
München: J. F. Bergmann 1962. a) S. 2, b) S. 706
40. NELSON, E.
Physiochemical and pharmaceutic properties of drugs that influence the results of clinical trials. Pharm. Ther. 3, 673 (1962)
41. NODINE, J. H.
Stages of drug evaluation in man; General principles of experimental design, in: Nodine, J. H. and Siegler, P. E. (Herausg.):
Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation,
Chicago: Year Book Medical Publishers 1964. S. 89
42. PAGET, G. E.
Correlation with potential toxicity to man of toxic effects in Animals.
Clin. Pharm. Ther. 3, 381 (1962)
43. PFEIFFER, C. C.
Exploratory trials of new drugs in man. Clin. Pharm. Ther. 3, 397 (1962)
44. PFEIFFER, C. C., DE MAAR, E. W., WILLIAMS, H. L. and MILLER, A. I.
Effects in man of single and combined oral doses of reserpine, iproniacid and D-lysergic acid diethylamide.
Clin. Pharm. Ther. 1, 23 (1960)
45. POPPER, H.
Potential drug toxicity to the liver. Clin. Pharm. Ther. 3, 385 (1962)
46. POST, H.
Psychodiagnostische Untersuchungen über den Einfluß einiger wichtiger Pharmaka und in ihrer Kombination mit Alkohol auf die menschliche Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit.
Med. Diss. München 1965.
47. RUBIN, D., WEISBERGER, A. S. and CLARK, D. R.
Early detection of drug induced erythropoietic depression.
J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 56, 453 (1960)
48. SCHELLONG - LÜDERITZ
Regulationsprüfung des Kreislaufs, Darmstadt: Steinkopff 1954, S. 8

49. SCHINDEL; zit. n. KAUFMANN, W., LÖHR, G., WALLER, H. und WINNE, D.
Klinische Pharmakologie. Bericht über ein Klausurgespräch in Titisee am
25. 3. 1965. *Arzneim.-Forsch.* 15, 651 (1965)
50. STURM, A., BODECHTEL, G. HEILMEYER, L. und SCHLEGEL, B.
Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin zur Aufstellung von
Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln. *Klin. Wschr.* 45,
698 (1965)
51. WALPOLE, A.L. and SPINKS, A.
A symposium on the evaluation of drug toxicity, Boston:
Little Brown & Co. 1959
52. WEISSBECKER, L. und WEISSBECKER, R.
Aphorismen zur klinischen Arzneimittelprüfung. *Münch. med. Wschr.* 107,
1681 (1965)
53. WETTERAMT MÜNCHEN (Herausg.)
Monatlicher Witterungsbericht für Südbayern 18, Nr. 3,4
54. ZBINDEN, G.
The problem of the toxicologic examination of drugs in animals and their
safety in man. *Clin. Pharm. Ther.* 5, 537 (1964)
55. ZBINDEN, G., ABRAMS, W.B. and BAGDON, E.R.
Techniques of animal and clinical toxicology, in: Nodine, J.H. and
Siegeler, P.E. (Herausg.): *Animal and clinical pharmacologic techniques
in drug evaluation*, Chicago: Year Book
Medical Publishers 1964. S. 55
56. id.: Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man.
Clin. Pharm. Ther. 5, 273 (1964)
57. id.: Investigative methods in clinical toxicology.
J. New. Drugs 5, 199 (1965)
58. Symposium on evaluation of drugs, London, Jan. 23, 1964
Lancet, London 1964, 263

LEBENS LAUF

Ich wurde am 31. 12. 1938 als Sohn des Oberregierungsbaurates Dr. -Ing. Werner Olbrich und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Bandier, in Berlin geboren. Eingeschult wurde ich im Herbst 1944 in Segeletz bei Neustadt/Dosse. Nach der Flucht meiner Familie nach Westdeutschland besuchte ich von 1945 - 1949 die Volksschule in Schnega/Hann. und anschließend das Gymnasium in Lüchow/Hann. Dort legte ich nach 13 Schuljahren im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium, das ich im Sommersemester 1959 begann, absolvierte ich an der Universität München. Im April 1960 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Februar 1962 die ärztliche Vorprüfung und im August 1965 die ärztliche Prüfung.

Seit Oktober 1965 bin ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Starnberg tätig.

